

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASTROSİT HÜCRESİNİN NÖRON DİNAMİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

YASEMİN ERKAN

MART 2019

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASTROSİT HÜCRESİNİN NÖRON DİNAMİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

ELEKTRİK ELEKTRONİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Yasemin ERKAN

DANIŞMAN : Prof. Dr. Zehra SARAÇ

İKİNCİ DANIŞMAN : Doç. Dr. Ergin YILMAZ

ZONGULDAK

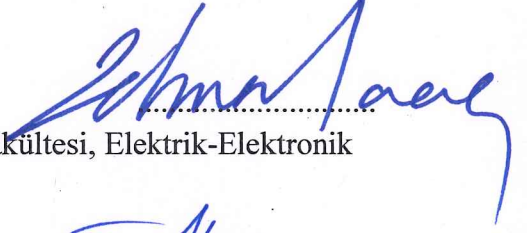
Mart 2019

KABUL:

Yasemin ERKAN tarafından hazırlanan “Astrosit Hücrelerinin Nöron Dinamikleri Üzerine Etkileri” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 01/03/2019

Danışman: Prof. Dr. Zehra SARAÇ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



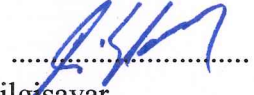
Üye: Doç. Dr. İlker TÜRKER

Karabük Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Okan ERKAYMAZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Rukiye UZUN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ALTUN

Düzce Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü



ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..../..../2019



Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”


Yasemin ERKAN

ÖZET

Doktora Tezi

ASTROSİT HÜCRESİNİN NÖRON DİNAMİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yasemin ERKAN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zehra SARAÇ

İkinci Danışman: Doç. Dr. Ergin YILMAZ

Mart 2019, 91 sayfa

Beyinde bulunan yaklaşık 100 milyar nöronla iç içe bulunan ve sayıca nöronlardan daha fazla olan glial hücrelere, bilimsel literatürde 1990'lara kadar neredeyse hiç değinilmemiştir. Glia hücrelerinin nöronların işlevini yerine getirebilmesi için destek elemanı olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmanın odağı olan gliaların bir alt birimi olan astrositlerin yıldız şeklini andıran görüntüleri ve sinaptik boşluğu saran yapısı ile nöronlarla iletişim içindedeki oldukları son zamanlarda yapılan çalışmalarla dikkat çekmiştir. Astrositlerin de bir dış uyarı ile uyarıldıklarında, aksiyon potansiyeli yerine ürettiklerindeki bir kalsiyum cevabının olduğu ortaya çıkarılmasıyla, nörolojik bilgi iletimi çalışmalarında kendine yer bulmaya başlamıştır. Merkezi sinir sisteminde yeni tanınan bu nöron ortağının, farklı yönleri hakkında yapılan çalışmalara oldukça ihtiyaç vardır. Nörolojik sistemlerin bilgi işleminde astrosit fonksiyonlarının incelenmesinde laboratuvar teknik zorlukları nedeniyle, matematiksel modeller aracılığı ile benzetim çalışması uygun bir yaklaşımdır. Her ne kadar beynin eksiksiz bir matematiksel modelini oluşturmak imkansız olsa da bu çalışmaların keşfedilen farklı yapılarla desteklenmesi gerekmektedir.

ÖZET (devam ediyor)

Bu tez çalışmasında astrositin nöral sistemlerde bilgi işleme üzerindeki etkilerini göstermek için, ilk olarak astrosit hücrelerini kontrol eden parametrelerin etkileri incelenmiştir. Daha sonra astrosit etkisi altında bulunan Hodgkin-Huxley nöronunun bilgi işleme performansı araştırılmıştır. Bu amaçla, H-H nöronu bilgi taşıdığı varsayılan zayıf bir sinyal ile uyarılarak, sistemde var olan gürültü seviyesine bağlı olarak vermiş olduğu cevap incelenmiştir. Bu inceleme hem astrosit varken hemde yokken yapılarak, astrositin nöronun bilgi işleme performansı üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak bulunmuştur. Nöronun bilgi işleme performansının, gürültü yoğunluğuna bağlı olarak stokastik rezonans etkisi gösterdiği bulunmuştur. Burada astrositli nöronun, astrosit içermeyen nöron ile karşılaştırıldığında, astrositli nöronun bilgi işleme performansının uygun bir astrosit-nöron kuplaj değerinde önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar aynı zamanda en iyi sezinleme performansını sağlayan optimal bir zayıf sinyal frekansının varlığını da ortaya koymaktadır. Son olarak kalsiyum ve iyon kanal gürültüsü modele dahil edilmiştir. Sonuçlar astrositte bulunan iyon kanallarının ve nöronda bulunan Na^{+2} , K^{+} gibi iyonların sebep olduğu optimal bilgi işlemeyi sağlayan bağlanma katsayısının, N ile ölçeklendirilen kalsiyum kanalı gürültü yoğunluğuna kritik olarak bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Astrosit, Hodgkin-Huxley nöron, zayıf sinyal sezinleme, bilgi iletimi, kanal gürültüsü

Bilim Kodu: 608.03.00

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE EFFECTS OF ASTROCYTE CELL ON THE NEURON DYNAMICS

Yasemin ERKAN

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Electrical and Electronics Engineering**

**Thesis Advisor: Prof. Dr. Zehra SARAÇ
Co-Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ergin YILMAZ**

March 2019, 91 pages

The glial cells, which are intertwined with approximately 100 billion neurons in the brain and are larger than the number of neurons, have hardly been mentioned in the scientific literature until the 1990s. Glia cells were thought to be support elements to function structurally as neurons. The focus of this study was on the recently reported studies of astrocytes in a subunit of glias, in which the astrocytes are highly in contact with the neurons with their star-like images and the structure surrounding the synaptic space. When astrocytes were stimulated with an external stimulus, instead of action potential, it was found to have a Ca^{2+} response by producing a neurological information transmission study. Studies on the different aspects of the partner of these newly recognized neurons in the central nervous system are much needed. Simulation studies using computational models are a suitable approach because of technical difficulties of the laboratory investigation of neurological systems in the processing of astrocyte functions. Although it is completely impossible to create a complete mathematical model of the brain, it is quite valuable to support these studies with different structures. In this thesis study, the effects

ABSTRACT (continued)

of the parameters controlling the astrocyte were first investigated in order to show the effects of astrocytes on information processing in neuronal systems. Then, the information processing performance of Hodgkin-Huxley neuron with astrocyte was investigated. For this purpose, the H-H neuron is stimulated by a weak signal, which is supposed to carry information, and its response to the noise level in the system is investigated. While this study was performed with and without astrocyte, the effects of astrocytes on information processing performance of neurons were found to be comparative. It has been found that the information processing performance of the neuron shows stochastic resonance effect depending on the noise density. Here, it has been observed that the neuron with astrocyte has significantly increased the information processing performance of the neuron compared to the neuron without astrocytes, in a suitable astrocyte-neuron coupling strength. The results also demonstrate the presence of an optimal weak signal frequency which provides the best detection performance. Finally, calcium and ion channel noise is included in the model. The results also show that the coupling strength that provides optimal information processing caused by the ion channels in astrocytes and ions such as Na^{+2} , K^{+} in the neuron are critically dependent on N-scaled calcium channel noise density.

Keywords: Astrocyte, Hodgkin-Huxley Neuron, weak signal detection, information processing, channel noise.

Science Code: 608.03.00

TEŞEKKÜR

Tez alıőmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli danışman hocam Do. Dr. Ergin YILMAZ'a ve Prof. Dr. Zehra SARA'a, tez izleme komitesi üyelerinden hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Rukiye UZUN ve Dr. Öğr. Üyesi Okan EKAYMAZ'a, çalıőmalarım sırasında verdikleri desteklerden dolayı Dr. Erdem ERKAN'a ve Arő. Gör. Veli BAYSAL'a teőekkürlerimi sunarım.

Son olarak tez çalıőmam boyunca gösterdikleri anlayıő ve destekleri için canım kızlarım Ayőe ve Ömür ERKAN ile canım eőim Erdem ERKAN'a teőekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
BÖLÜM 2 NÖRON VE ASTROSİTLERİN BİYOFİZİKSEL YAPISI.....	7
2.1 NÖRONLARIN BİYOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ.....	8
2.1.1 Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu	9
2.1.2 Sinaptik İletim.....	11
2.2 ASTROSİTLERİN BİYOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ	12
2.2.1 Astrositlerin Yapısı	12
2.2.2 Astrositik Sinyal.....	14
2.2.3 Nöronların Astrositte Ca ²⁺ Salınımına Etkisi	16
2.2.4 Astrositteki Ca ²⁺ Salınımlarının Nöronlara Etkisi	17
BÖLÜM 3 NÖRON ASTROSİT VE ETKİLEŞİMİNİN HESAPLAMALI MODELİ VE YÖNTEMLER	19
3.1 NÖRON MODELİ	19
3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli.....	19
3.1.2 Stokastik Hodgkin Huxley Nöron Modeli	24

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.1.3 Nöral Gürültü	26
3.2 ASTROSİT MODELİ.....	27
3.2.1 Li Rinzel Model	27
3.3 NÖRON-ASTROSİT ETKİLEŞİMİ	31
3.3.1 Astrositin H-H Nöron ile Etkileşiminin Modellenmesi: Model-1	31
3.3.2 Astrositin H-H Nöron ile Etkileşiminin Modellenmesi: Model-2	33
3.3.3 Kalsiyum Kanallarına Bağlı Olarak Stokastik Astrositte Model	33
3.4 YÖNTEMLER.....	34
3.4.1 Spayk Üretim Zamanlarının Tespiti.....	34
3.4.2 Ateşleme Hızının Hesaplanması	35
3.4.3 Fourier Katsayıları Metodu.....	35
3.4.4 Histogramların Hesaplanması	36
BÖLÜM 4 KALSİYUM (Ca^{2+}) DALGALANMALARININ NÖRONUN ATEŞLEME DİNAMİKLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	37
4.1 NÖRONLARIN ASTROSİTTE Ca^{2+} CEVABINI UYARMASI	37
4.1.1 IP3 Üretim Hızının ($rIP3$) Etkisi.....	37
4.1.2 IP3 Bozulma Zaman Sabiti (τ_{IP3}) Etkisi	43
4.1.3 IP3 Astrosidik Glutamat (AG) ve Glutamat Azalma Zaman Sabiti (τ_{aglu}) Etkisi	45
4.1.4 Stokastik Astrositli H-H Nöronun Eşik Üstü Uyarımda İncelenmesi	47
BÖLÜM 5 HODGKİN HUXLEY NÖRONUNDA ASTROSİTİN ZAYIF SİNYAL SEZİNLEME PERFORMANSINA ETKİSİ	49
5.1 ASTROSİTİN DETERMİNİSTİK DURUMU	50
5.1.1 Kuplaj Şiddeti ve Gürültü Yoğunluğunun Etkisi.....	50
5.1.1.1 Histogramlar	52
5.1.2 Uyarım Frekansının Etkisi	53
5.1.3 Gürültü Korelasyon Süresinin (τ_d) Etkisi	54
5.1.4 Üretim Hızının ($rIP3$) Etkisi	58
5.2 ASTROSİTİN STOKASTİK DURUMU	67

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
5.2.1 Kalsiyum Kanal Sayısının (N) Etkisi.....	67
5.3. NÖRON VE ASTROSİTTE KANAL GÜRÜLTÜSÜ	69
BÖLÜM 6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR.....	79
ÖZGEÇMİŞ	91





ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Üçlü sinapstaki nöronun astrositte Ca^{2+} cevabını uyarması	3
Şekil 2.1 MSS'deki temel Glia hücre çeşitleri (a) Astrosit (b) Mikroglia (c) Oligodendrosit..	8
Şekil 2.2 Üç presinaptik nöron ile tek bir postsinaptik nöronun birleştiği sinaps yapısı.....	9
Şekil 2.3 Hücre zarında aksiyon potansiyeline neden olan iyonların durumu	10
Şekil 2.4 Aksiyon potansiyeli ve sodyum, potasyum kanallarının durumu.....	11
Şekil 2.5 Astrosit resmi.....	13
Şekil 2.6 Kalsiyum dalgası yayılma mekanizması	16
Şekil 2.7 Pre-sinaptik terminalden salgılanan nörotransmitterler, astrositik metabotropik glutamat reseptörlerini aktive edebilir, bu da hücre içi Ca^{2+} seviyelerinde bir artışa neden olur ve böylece gliotransmitterlerin sinaptik yarığa salınmasını tetikler	17
Şekil 3.1 H-H Nöron Modeli'nin hücre zarı	20
Şekil 3.2 H-H Nöron Modeli'nde hücre zarının elektriksel eşdeğer devresi	21
Şekil 3.3 H-H Nöron Modelinde aksiyon potansiyeli, kesik çizgiler AP üretilebilmesi için eşik değeri göstermektedir	22
Şekil 3.4 H-H Nöronunda çatallanma analizi (bifurkasyon). Alt panelde Iext = 5 - 10 $\mu A / cm^2$ aralığı detaylı olarak verilmiştir.....	24
Şekil 3.5 Li Rinzel modelinin şematik gösterimi.....	28
Şekil 3.6 Metabotropik Glutamat reseptörlerine Glutamat gelmesi ile IP_3 ve Ca^{2+} üretimi ..	30
Şekil 3.7 Nöronunda astrositik kalsiyum ve toplam iç akımın eşzamanlı kayıtları açık daireler tarafından gösterilirken, uydurulan eğri, düz bir çizgi olarak gösterilir.....	31
Şekil 3.8 H-H nöronunun şematik diyagramı, Iastro, astrositlerden nöronlara eşleşmeyi tanımlar.....	32
Şekil 3.9 Spayk Üretim Zamanları Tespiti.	35
Şekil 4.1 rIP3 = 0,8 $\mu M / s$ ve 25 sn boyunca Iext = 10 $\mu A / cm^2$, 25 sn sonra Iext = 0 $\mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP_3 , Iastro değişimi.	38
Şekil 4.2 rIP3 = ,9 $\mu M / s$ ve 25 sn boyunca Iext = 10 $\mu A / cm^2$, 25 sn sonra Iext = 0 $\mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP_3 , Iastro değişimi.	39
Şekil 4.3 rIP3 = 1 $\mu M / s$ ve 25 sn boyunca Iext = 10 $\mu A / cm^2$, 25 sn sonra Iext = 0 $\mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP_3 , Iastro değişimi.	39
Şekil 4.4 rIP3 = 0,7 $\mu M / s$ ve 25 sn boyunca Iext = 10 $\mu A / cm^2$, 25 sn sonra Iext = 0 $\mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP_3 , Iastro değişimi.	40

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.5 $rIP3 = 0,7 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 1,54 \mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, Iastro değişimi.	41
Şekil 4.6 $rIP3 = 0,2 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, Iastro değişimi.	42
Şekil 4.7 $rIP3 = 0,2 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 6 \mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, Iastro değişimi.	42
Şekil 4.8 $rIP3 = 0,2 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 6,24 \mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, Iastro değişimi.	43
Şekil 4.9 $rIP3 = 0,6 \mu M / s$ $\tau IP3 = 0,00014 ms^{-1}$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, Iastro 'nun değişimi.	44
Şekil 4.10 $rIP3 = 0,6 \mu M / s$ $\tau IP3 = 0,0001 ms^{-1}$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu A / cm^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, Iastro 'nun değişimi.	45
Şekil 4.11 Farklı $rIP3$ değerleri için ta_{glu} 'ya bağlı olarak ortalama ateşleme hızı (mFR) grafiği (a) $[AGlu]^* = 1 \mu M$, (b) $[AGlu]^* = 0,7 \mu M$, (c) $[AGlu]^* = 0,5 \mu M$, (d) $[AGlu]^* = 0,2 \mu M$	46
Şekil 4.12 Hücre zar alanı ile ilişkilendirilen ortalama ateşleme hızı grafiği. İlk 25 sn dış uyartım akımı $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$ sonrasında $I_{ext} = 7 \mu A / cm^2$ verilerek ve astrositteki Ca^{2+} kanal sayısı $N = 20$ (50 - 55. sn'ler arası elde edilen ateşlemelerin hızı).	47
Şekil 5.1 Çeşitli bağlanma kuvvetleri için gürültü yoğunluğuna (D) bağlı olarak astrositli ve astrositsiz H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı. H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansının, astrosit uygun kuplaj şiddetiyle ($\gamma = 0,6$) üç kat arttırdığı, açıktır. ($\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $\tau d = 2 ms$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$).	50
Şekil 5.2 Kuplaj şiddeti (γ) ve gürültü yoğunluğuna (D) bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme kabiliyetinin (Q) contour plot çizimi. ($\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $\tau d = 2 ms$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$).	52
Şekil 5.3 H-H nöronunun ISIH'leri. (a) astrositsiz $\gamma = 0$, (b) astrositli $\gamma = 0,6$, (c) astrositli $\gamma = 1$ ($\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $\tau d = 2 ms$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$). Görünürlük için farklı aralıklarda verilen şekillerin eksen ölçeklerine dikkat edilmelidir.	53
Şekil 5.4 (Q) zayıf sinyal sezinleme performansının zayıf sinyalin açısal frekansına (ω) bağlı grafiği. ($D = 4$, $\gamma = 0,6$, $\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $\tau d = 2 ms$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$).	54
Şekil 5.5 OU gürültüsünün korelasyon sürelerine bağlı olarak H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı. ($D = 4$, $\gamma = 0,6$, $\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$).	55
Şekil 5.6 Korelasyon süresi $\tau d = 2ms$ için astrositte değişen $[Ca^{2+}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği ($D = 4$, $\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$, $\gamma = 0,6$).	56

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
Şekil 5.7 Korelasyon süresi $\tau d = 6$ ms için astrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($D = 4$, $\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$, $\gamma = 0,6$).	56
Şekil 5.8 Korelasyon sürelerine bağlı olarak H-H nöronunun zar potansiyellerinin zaman aralığı. ($D = 4$, $\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $rIP3 = 1 \mu M / s$, $\omega = 0,4 ms^{-1}$, $A = 1,02 \mu A / cm^2$). (a) $\tau d = 2$ ms, (b) $\tau d = 6$ ms. (a) ve (b)'deki kırmızı eğriler zayıf periyodik sinyal Iext 'i göstermektedir. Daha iyi görüntü elde etmek için zayıf sinyal Iext 'in genliği on kat büyütülmüş ve dikey ölçekte 50'ye kaydırılmıştır.	57
Şekil 5.9 $D = 4$ için IP3 üretim hızı $rIP3$ 'e bağlı olarak H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı.	58
Şekil 5.10 $D = 4$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. $\gamma = 0,6$, $rIP3 = 0,6 \mu M / s$	59
Şekil 5.11 $D = 4$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. $\gamma = 0,6$, $rIP3 = 1 \mu M / s$	60
Şekil 5.12 $\gamma = 0,6 \mu M$ için IP3 üretim hızı $rIP3$ 'e bağlı olarak H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı.	61
Şekil 5.13 (a) $rIP3 = 0,6 \mu M / s$. (b) $rIP3 = 1 \mu M / s$ için $\gamma = 0,6$, $D = 4$ 'deki zar potansiyeli. (a) ve (b)'deki kırmızı eğriler zayıf periyodik sinyal Iext 'i göstermektedir. Daha iyi görüntü elde etmek için zayıf sinyal Iext 'in genliği on kat büyütülmüş ve dikey ölçekte 50'ye kaydırılmıştır.	62
Şekil 5.14 $D = 2$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $rIP3 = 0,8 \mu M / s$).	62
Şekil 5.15 $D = 2$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $rIP3 = 1,5 \mu M / s$).	63
Şekil 5.16 $D = 10$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$ ve $rIP3 = 0,2 \mu M / s$).	64
Şekil 5.17 $D = 10$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$ ve $rIP3 = 0,6 \mu M / s$).	64
Şekil 5.18 $D = 100$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositteki değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $rIP3 = 0,2 \mu M / s$).	65
Şekil 5.19 $D = 100$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $rIP3 = 0,5 \mu M / s$).	66
Şekil 5.20 $D = 100$ için, $rIP3 = 0,5 \mu M / s$ ve $\gamma = 0,6$ 'deki zar potansiyeli kırmızı eğriler zayıf periyodik sinyal Iext 'i göstermektedir. Daha iyi görüntü elde etmek için zayıf sinyal Iext 'in genliği on kat büyütülmüş ve dikey ölçekte 50'ye kaydırılmıştır.	66
Şekil 5.21 Kalsiyum kanal gürültüsü varlığında D 'ye bağlı olarak Q değişimi. ($N = 10$, $\tau IP3 = 0,14 s^{-1}$, $rIP3 = 1 \mu M / s$).	67

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No

Sayfa

- Şekil 5.22 Sabit gürültü yoğunluğunda Kalsiyum kanal sayısına bağlı olarak Q değişimi.
($D = 4$, $\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M/s}$)..... 68
- Şekil 5.23 Kalsiyum kanal sayısı $N = 20$ için hücre zar alanı (S) ve astrositin kuplaj
şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) değişimi..... 70
- Şekil 5.24 Kalsiyum kanal sayısı $N = 100$ için hücre zar alanı (S) ve astrositin kuplaj
şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) değişimi..... 71
- Şekil 5.25 Kalsiyum kanal sayısı $N = 1000$ için hücre zar alanı (S) ve astrositin kuplaj
şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) değişimi..... 71
- Şekil 5.26 $S = 16 \text{ } \mu\text{m}^2$ hücre zar alanında, Kalsiyum kanal sayısına ve astrosit kuplaj
şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı değişimi. 72
- Şekil 5.27 $S = 100 \text{ } \mu\text{m}^2$ hücre zar alanında, Kalsiyum kanal sayısına ve astrosit kuplaj
şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı değişimi. 73

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1 H-H Modeli parametreleri.....	23
Çizelge 3.2 Li-Rinzel Model parametreleri.....	29





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

γ	: Kuplaj şiddeti
τ_{IP3}	: IP3 Bozulma zaman sabiti
r_{IP3}	: IP3 Üretim Hızı
τ_d	: Gürültü Korelasyon Süresi
D	: Gürültü Yoğunluğu
ω	: Uyarım Frekansı

KISALTMALAR

ATP	: Adenosin Three Fospat
CICR	: Kalsiyum İndükleme Kalsiyum Salınımı
CR	: Koherens Rezonans
ER	: Endoplazmik Retikulum
GABA	: γ amino-bütrik asit
ISI	: Spayklar Arası Zaman
ISIH	: Spayklar Arası Zaman Histogramı
IP3	: Inositol 1,4,5-trifosfat
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
mGluR	: metabotropik Glutamat Reseptörü
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	: N-metil D aspartat
PLC	: Fosfolipaz C
SIC	: Yavaş İçe Akım
SR	: Stokastik Rezonans
VGCGs	: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan biyolojik bir yapıdır. Glia hücre kitlesi içinde gömülü olan nöronlar beyin dokusunun gerçekçi bir resmini oluşturmaktadır. En çok incelenen tip ve en iyi çalışılan glial hücreler yıldız şeklindeki astrositlerdir. Yakın zamana kadar glia'nın beyin fonksiyonu üzerindeki rolünün, nöronlar için yapısal ve kimyasal destek sağlamak olduğuna inanılmıştır (Carmignoto ve Gómez-Gonzalo 2010). Nöral aksiyon potansiyelinden sonra önemli bir rolü de potasyum (K^+) alımı destek fonksiyonu olarak gösterilebilir. Sinaptik astrositlerin nöral aksiyon potansiyellerine nöronun depolarizasyonu ile cevap verdiği uzun zamandan beri bilinmesine rağmen, bunun artan hücre dışı K^+ konsantrasyonunun neden olduğu bir yanıt olarak düşünülmüştür. Astrositler K^+ kanalları kullanılarak sinaptik boşlukta nöral aktiviteden sonra biriken K^+ iyonlarını temizler. Astrositler çoğu nöral hücrenin aksine, yeterli sayıda sodyum (Na^+) kanalının olmaması nedeniyle aksiyon potansiyeli (spike) üretemezler (Bordeay ve Sontheimer 1998). Uzun zamana kadar beyindeki bilgi işlemenin sadece nöronların görevi olduğuna inanılırken, yapılan son araştırmalarla Glutamate'nın metabotropik glutamat reseptörüne bağlanarak astrositteki Ca^{2+} konsantrasyonunun artması ile nöral aksiyon potansiyellerine cevap verdiğinin keşfi, astrositlerin rolünü net bir şekilde değiştirmiştir (Porter ve McCarthy 1996, Parpura ve Haydon 2000, Arcuino vd. 2002). Astrositler beyinde çok sayıda sinapsa yakındır (Bushong vd. 2002, Fellin vd. 2006, Halassa vd. 2007, Oberheim vd. 2009, Freeman 2010; Volterra vd. 2014, Olude vd. 2015, Cali vd. 2016). Astrositlerin presinaptik ve postsinaptik nöronlarla birlikte fonksiyonel üçlü sinapslar oluşturduğu bildirilmiştir (Araque vd. 1999). Yapılan bazı çalışmalarda, nöronlara eklenen bu yeni partnerlerle birlikte oluşan bu yapı giyinmiş nöron olarak adlandırılmaktadır (Nadkarini ve Jung 2004). Astrositlerin böylelikle sinaptik aktiviteyi, nöral sohbeti dinleyerek, geniş anlamda algılayıp ve düzenlemek için nöronlara geri dönüş yaptıkları, nöral devreleri modüle ettikleri ve birçok beyin fonksiyonunda yer aldıkları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Perea vd. 2009, Wang vd. 2009, Halassa ve Haydon 2010, Henneberger vd. 2010, Suzuki vd. 2011, Araque vd. 2014, Sibille vd. 2014, Khakh ve

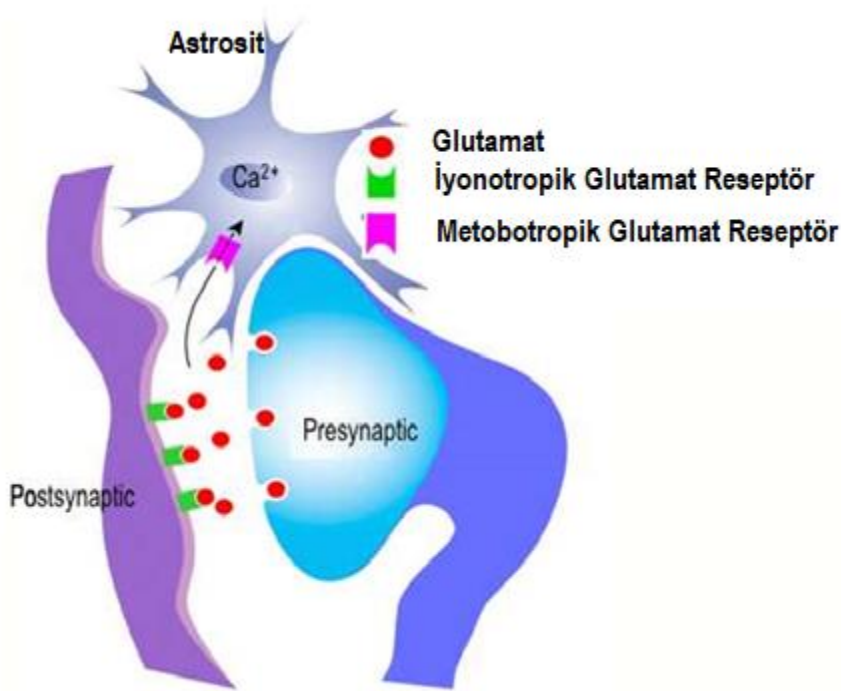
Sofroniew 2015, Poskanzer ve Yuste 2016). Kan-beyin bariyeri (KBB), iyonların ve moleküllerin sıkı bağlantılarıyla taşınmasını düzenleyen, esas olarak epitel hücrelerden oluşan ve bariyer taşıyıcıların (çözünen taşıyıcılar) beyin kanı trafiğini sağlama gereksinimini ortaya çıkaran fiziksel bir bariyerdir. Glikoz ve amino asitler gibi beyin besinleri bu bariyer yoluyla beyne girer; Potansiyel olarak zehirli ve metabolik atık ürünleri, ayrıştırılmak üzere beyinden kandan uzaklaştırılır. Astrositler, merkezi sinir sistemi (MSS) dokusu ve KBB arasındaki suyu, iyonları ve molekülleri taşımakla kalmaz, aynı zamanda sinaptik iletim sırasında arteriollerin genişlemesini ve kasılmasını kontrol ederler (Ma vd. 2012, Anderson ve Nedergaard 2003). Astrositler nöral-gliyal iletişim sisteminin aktif üyeleridir ve nöral dinamikleri aynı sinapsta veya sinapslarda belirli bir mesafede modüle edebildikleri düşünülmektedir.

Astrositle yapılan çalışmalarda ele alınan modellerden nöron-astrosit sinaps modellerinin hiçbir beyin alanı veya hücresi göz önüne alınmadan geliştirildiği gibi bazıları da, korteks veya neokorteks, hipokampus, talamokortikal ağlar veya beyin sapında nöron-astrosit sinapslarını modellemek için belirtilmiştir (Nadkarni ve Jung 2003, 2004, Di Garbo vd. 2007, Volman vd. 2007, DiNuzzo vd. 2011, Valenza vd. 2011, Nazari vd. 2015b, 2017, Amiri vd. 2016, Li vd. 2017 Nadkarni ve Jung, 2005, 2007, Nadkarni vd. 2008, Tewari ve Majumdar 2012a Tang vd. 2013, 2016, Tewari ve Parpura 2013, Li vd. 2016b, Amiri vd. 2011a, Oku vd. 2016). Astrosit çalışmalarında nispeten karmaşık biyofiziksel nöron modelleri, yani Hodgkin ve Huxley (1952) modeli, Traub vd. (1991) modeli veya onun türevi olan Pinsky ve Rinzel (1994) modeli, FitzHugh-Nagumo (FitzHugh, 1961) modeli, İzhikevich (2007) modeli, Morris ve Lecar (1981) modeli veya türevleri kullanılmıştır (Nadkarni ve Jung 2003, Sotero ve Martínez-Cancino 2010, Tewari ve Majumdar 2012a, b, Tang vd. 2013, 2016, Guo vd. 2017, Li vd. 201, Nadkarni ve Jung 2004, 2005, 2007, Silchenko ve Tass 2008, Tewari ve Parpura 2013, Li vd. 2016a, b, Postnov vd. 2007, Valenza vd. 2011, Nazari vd. 2015 a, b, c, Volman vd. 2007, Amiri vd. 2011b, 2013b).

Astrositler, MSS'deki diğer nöral hücrelerle iletişim kurarak nöral hücre işlevlerini değiştirebilirler. Astrositler ile MSS'deki diğer nöral hücreler arasındaki iletişim için bir örnek, yukarıda bahsedilen ve Şekil 1.1'de verilen üçlü sinapstır (Araque vd. 1999).

Nöronlar aksiyon potansiyeller ürettiğinde sinaptik boşluğa salınan glutamat, sinapsı sarmış halde bulunan astrositlerin metabotropik glutamat reseptörlerine (mGluR) bağlanır (Pasti 1997). Bu reseptörler membran bağlı fosfolipaz C (PLC) β izoenzimi ile polifosfoinosid inositol

1,4,5-trifosfat (IP3) üretimine başlar. IP3 astrositte ikinci bir haberci olarak hareket eder ve iç depolardan kalsiyumun salınmasında önemli bir oyuncu olarak kalsiyum sinyalini düzenler. Glutamatın astrosite bağlanması üzerine, IP3, astrositin hücre içi boşluğuna salınır. IP3, endoplazmik retikulumda (ER) IP3 reseptörüne bağlanır ve Ca^{2+} , ER'den sitosole salınır. Bu Ca^{2+} salınımı, hücre içi Ca^{2+} dalgası formunda meydana gelebilir. Ca^{2+} dalgası, hücre zarından bitişik astrositlere hücre dışı boşluk boyunca yayılabilir. Burada önemli olan nokta hücre içinden Ca^{2+} 'yı serbest bırakma işleminin, milisaniyelerle ölçülen aksiyon potansiyelinin zaman ölçeğinden çok daha yavaş olduğu, yani birkaç saniyede gerçekleştiğidir. Bu yüzden



Şekil 1.1 Üçlü sinaptaki nöronun astrositte Ca^{2+} cevabını uyarması (Araque vd. 1999).

glial işlemlerin nöral sinapsları ve dolayısıyla beyindeki bilgi işlemeyi modüle edip edemeyeceği konusu, önemli bir soru olarak araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bu sorunun cevabına yönelik önemli sonuç, astrosit Ca^{2+} cevabının, astrositlerden glutamat salınması için gerekli ve yeterli olmasıdır. Yüksek Ca^{2+} konsantrasyonlarına sahip astrositler Ca^{2+} dalgaları ile birlikte yayılan hücre dışı alana (Parpura ve Haydon 2000) glutamata bırakırlar. Yayılan glutamat ya ilgili sinapsı, ya da uzak sinapsları etkileyebilir. Sinaptik iletim astrositlerden salınan glutamat ile güçlendirilebilir veya inhibe edilebilir. Glutamatın mGluR'lara presinaptik olarak bağlanması, veziküllerin salınmasını ve dolayısıyla postsinaptik uyartım veya baskılama tepkilerin genliğini etkilemektedir. Bir Ca^{2+} spike ile astrositlerden glutamat salınmasının yakın

sinaptik iletimi baskıladığı doğrudan kanıtlanmıştır (Kang vd. 1998). Öte yandan astrositlerden salınan glutamatın postsinaptik NMDA reseptörlerine (iyonotropik) bağlanabildiği, yüksek nöronal Ca^{2+} konsantrasyonlarına yavaş postsinaptik akımların artan sıklığına ve ek yavaş içeri doğru akımlara neden olduğu gösterilmiştir. Böyle bir süreç sinapsın olumlu geri bildirim ve güçlendirilmesi ile sonuçlanır. Çok sayıda sinapsları olan geniş dendritik ağaç göz önüne alındığında, bu, gerçekçi ancak basit devre ile birlikte, astrositlerin beyin fonksiyonundaki rolünün çok daha fazla yönü olduğu anlaşılmaktadır. Uzun menzilli ve kısa aralıkta elektriksel ve kimyasal olarak etkileşime giren çoklu sinaps ve astrositler içeren kombine sinir ve glial sistem sadece çok yakın zamanda keşfedilen zengin bir dinamizm oluşturmaktadır.

Astrositlerin nöral dinamikler ve sinaptik fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin günümüzdeki bilgilerinin çoğu hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Bazı çalışmalar astrositlerin merkezi sinir sistemi bozukluklarında ve nöronal ağlardaki epilepsi nöbet benzeri ateşleme oluşumlarında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Vincent vd. 2010, Halliday ve Stevens 2011, Tang vd. 2002, Rossi ve Voltera 2009, Faideu vd. 2010, Ulas vd. 2000, Tang vd. 2017, Li vd. 2016, Allegrini vd. 2009) . Tang vd. (2017) astrositlerde kalsiyum dalga yayılımının nöronlardaki nöbet benzeri ateşlemelerin yayılımını belirlerken, nöronlardaki nöbet benzeri ateşlemelerin astrosit içindeki kalsiyum dalgalarını daha uzun mesafeye yaymasını sağladığını bildirmiştir. Li vd. (2016) astrositik glutamatın denge konsantrasyonundaki bir artışın veya hücre dışı astrositik glutamat konsantrasyonunun bozulma süresinin uzamasının, nöronal ateşleme paternini nöbet benzeri bir akıntıya dönüştürdüğünü göstermiştir.

Son çalışmalar, astrositlerin sinir sistemindeki fonksiyonlarından birinin de nöronal bilgi işlemeyi desteklemesini ve sinaptik plastisiteyi ayarlamasını önermektedir (Allegrini 2009, Perea 2009, Volman 2007, Tang 2013, De Pitta 2011, Wallach 2014, Li 2016, Liu 2013) . Bu şekilde astrositler, dahili Ca^{2+} konsantrasyonunun yükselmesiyle birlikte üçlü sinaps döngüsündeki nöronlara cevap verebilirler (Araque 2012). Tang vd. (2013) astrositin internöronun piramidal hücreye verdiği yanıt üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Astrosit zarı üzerinde bulunan metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluRs) daha yüksek aktivasyonunun, burst (patlama benzeri spayk) oluşumunu kolaylaştırdığını bulmuşlardır. İleri beslemeli döngü motiflerinin ateşleme oranı yayılma performansının, hem gürültülü hem de gürültüsüz ortamlarda astrosit varlığı ile önemli ölçüde artabileceği gösterilmiştir (Liu 2013). De Pitta vd. (2011) sinaptik plastisite üzerindeki astrositik etkilerin, astrositte oluşan kalsiyum osilasyonlarının sıklığı ile kontrol edilebildiğini göstermişlerdir. Gürültüsüz ve gürültülü

durumlarda ileri yönlü nöral ağın ateşleme hızı dağılımı performansının önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Amiri vd. (2011) Morris-Lecar nöron modeline astrositin bağlanmasıyla biyolojik olarak etkilenmiş bir nöral ağ modeli oluşturmuşlardır. Bu minimal ağ modelinde, nöron-astrozit etkileşimleri fonksiyonel temelli bir prosedürle ele alarak, astrositin senkronizasyonun eşik değerini arttırdığı ve nöral aktivitelerin düzenlenmesinde uygun geri besleme kontrolü sağladığını göstermişlerdir. Astrositlerin yukarıdaki etkileri göz önüne alındığında, daha gerçekçi sonuçlar elde etmek için nöral sinyal işleminin araştırılmasında astrositlerin etkilerini dâhil etmek oldukça makul görünmektedir. Bu tez çalışmasında astrositin nöral sistemlerde bilgi işleme üzerindeki etkilerini göstermek için, ilk olarak astrosit hücrelerini kontrol eden parametrelerin etkileri incelenmiştir.

Öte yandan, gürültünün nöronal sistemlerin dinamikleri üzerindeki etkilerini araştıran için pek çok çalışma bulunmaktadır. Gürültülü ortamdaki zayıf sinyal algılamanın anlaşılması için en uygun yöntemin, doğrusal olmayan bir sistemin bilgi taşıdığı düşünülen zayıf giriş sinyaline tepkisinin optimal bir gürültü yoğunluğuyla iyileştirilebildiği stokastik rezonans (SR) fenomeni yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (Liang vd. 2011, Stacey ve Durand 2000, Volkov vd. 2003, Liu ve Xu 2014, Yao ve Ma 2018). Gürültü ile birlikte, dış sinyaldeki faz çeşitliliği, zaman gecikmesi, öz-sinaps ve elektromanyetik radyasyon gibi diğer birçok faktör nöronal sistemlerde sinyal algılama üzerinde çok büyük etkiye sahiptir (Liang ve Liu 2016, Wang vd. 2017a, Wang vd. 2017b, Yao vd. 2016, Ma ve Tang 2017, Yılmaz ve Özer 2015, Wu vd. 2017). Bu sebeple, tez çalışmasında sistemde var olan gürültü altında H-H nöronu bilgi taşıdığı varsayılan zayıf bir sinyal ile uyarılarak, vermiş olduğu cevap incelenmiştir. Bu inceleme hem astrosit varken hemde yokken yapılarak, astrositin nöronun bilgi işleme performansı üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak bulunmuştur. Nöronun bilgi işleme performansının, gürültü yoğunluğuna bağlı olarak stokastik rezonans etkisi gösterdiği bulunmuştur. Burada astrositli nöronun, astrosit içermeyen nöron ile karşılaştırıldığında, astrositli nöronun bilgi işleme performansının uygun bir astrosit-nöron kuplaj değerinde önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar aynı zamanda en iyi sezinleme performansını sağlayan optimal bir zayıf sinyal frekansının varlığını da ortaya koymaktadır. Ayrıca, önceki çalışmalardan farklı olarak, H-H nöronunun zayıf sinyal algılama performansı üzerinde kalsiyum kanal gürültüsünün ve iyon kanal gürültüsünün (Na, K) etkileri analiz edilmiştir. Sonuçlar astrositte bulunan iyon kanallarının ve nöronda bulunan Na^{+2} , K^{+} gibi iyonların sebep olduğu optimal bilgi işlemeyi sağlayan bağlanma katsayısının, N ile ölçeklendirilen kalsiyum kanalı gürültü yoğunluğuna kritik olarak bağlı olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu tez aşağıdaki gibi dzenlenmiştir. Bklm 2'de nron ve astrositlerin biyofiziksel yapısı, Bklm 3'te nron-astrodit etkileşiminin hesaplamalı modeli ve kullanılan yntemler ayrıntılı olarak ağıklanmıştır. Bklm 4'te Astrositte meydana gelen kalsiyum dalgalanmalarının nronun ateşleme dinamikleri üzerine etkileri verilmiştir. Bklm 5'te Hodgkin-Huxley nronunda astrositin zayıf sinyal sezinleme performansına etkileri incelenmiştir. Bklm 6'da elde edilen sonuqlar ve önerilere yer verilmiştir.

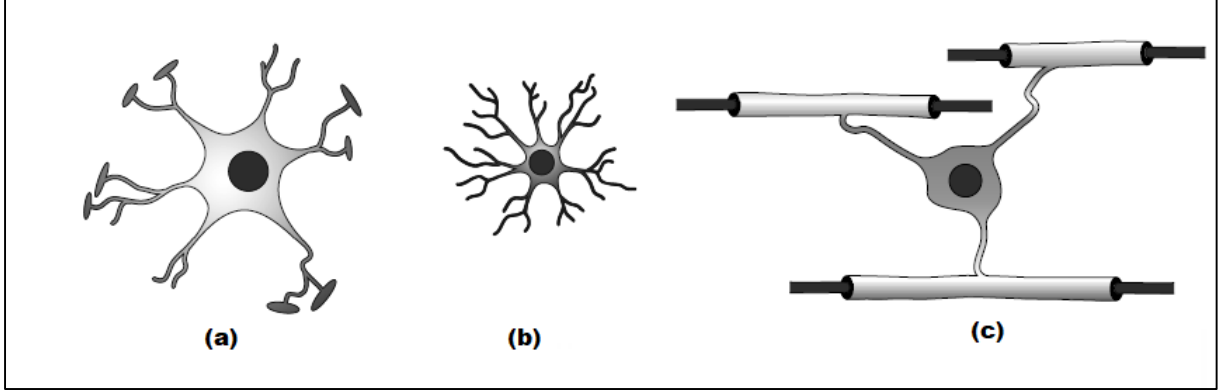


BÖLÜM 2

NÖRON VE ASTROSİTLERİN BİYOFİZİKSEL YAPISI

MSS’de nöronlar ve glial hücreler olmak üzere iki hücre sınıfı bulunmaktadır. Nöronlar ana sinyal hücreleridir ve glial hücreler de nöronlara gösterdikleri destek nedeniyle yardımcı hücreler olarak adlandırılmışlardır. Fonksiyon açısından üç farklı nöron türü vardır: duyuusal nöronlar: dokunma, ses, ışık ve duyu organlarının hücrelerini etkileyen diğer uyarılara omurilik ve beyine sinyaller göndererek tepki verir. Motor nöronlar: beyin ve omurilikten sinyal alır, kas kasılmalarına neden olur ve bezleri etkiler. İnternöronlar: nöronları beyin veya omuriliğin aynı bölgesindeki diğer nöronlara bağlar. Nöronlar mitoz geçiremez, oysa glial hücreler bölünebilir. Nöronlar bölünemiyor olsa da, belirli koşullar altında aksonlarını uzatabilir veya filizleyebilir. Glia hücreler sinir sisteminin gelişmesi, çalışması ve iletişimi için gereklidir. Alman bir anatomist olan Rudolf Virchow tarafından on dokuzuncu yüzyılın ortalarında, ilk olarak bu yeni hücre tipi tanımlanmıştır ve bu hücrelerin sinir sistemi için bir çeşit yapıştırıcı sağladığına inanarak glia (glue) adını vermiştir (Webster ve Aström 2009). Nöronlar, sadece fiziksel destekleri, besin tedariki ve hücre dışı moleküllerin temizlenmesi için değil, aynı zamanda sinyal iletiminin artırılması ve modülasyonu için de glialarla ilişki içindedir (Perea vd. 2009). Aslında her nöron bir tür glial hücre tarafından korunur (Russell 1990). Glial hücreler lokalizasyon ve fonksiyona bağlı olarak birkaç hücre tipine ayrılır. MSS’de glial hücreleri. Şekil 2.1’de görüldüğü gibi 3 ana gruba ayrılır; astrositler, mikroglia ve oligodendrositler. Glial hücrelerin alt tipi olan ve bu tez çalışmasında da kullanılan astrositler, en çok sayıda bulunan glial hücredir ve MSS'deki çoğu hücre tipi ile sürekli temas halindedir. Aşağıda daha ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Oligodendrositler, PSS'nin Schwann hücreleri ile birlikte, vücuttaki en özel hücresel yapı olan miyelin kılıfını oluşturur. (Kandel vd. 2000). MSS'de verimli sinyal iletimini sağlamak için, aksonları izole eden çok katmanlı bir hücre zarı rulosudur. Miyelin kılıfı, elektrik sinyalini düğümler (atlama iletimi) arasında atlayarak sinir iletiminin hızını artırır ve aynı zamanda fiziksel bir engel olarak da işlev görür (Kandel vd. 2000). Bir oligodendrosit ortalama on beş miyelin internodunu yapar ve aynı anda birkaç aksonu miyelinize edebilir. MSS ayrıca mikroglia içerir. Ancak bu hücre tipi oligodendrositler

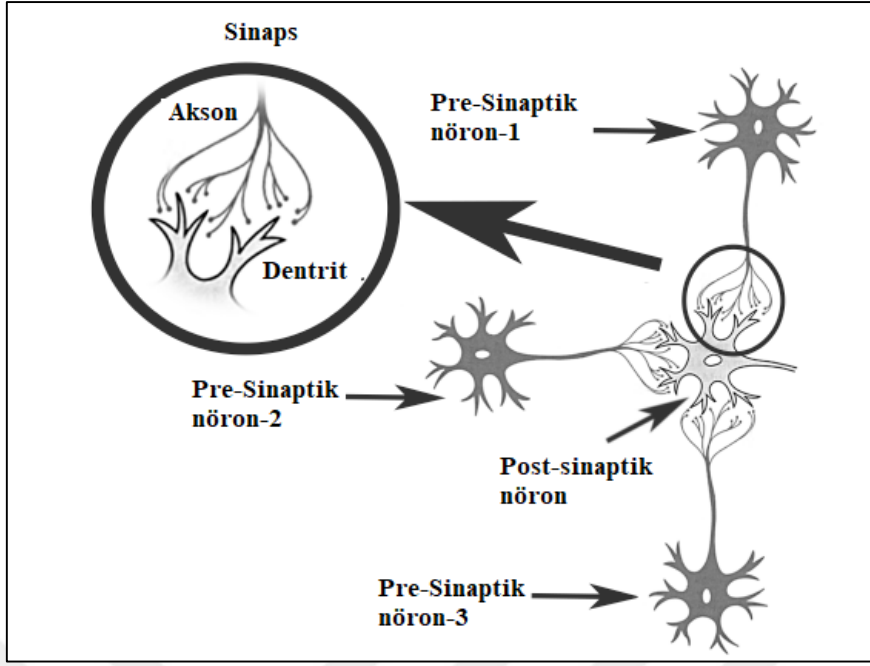
ve astrositler ile ilişkili değildir. Mikroglia, kan monositlerinden kaynaklanan makrofajel hücrelerinde bulunur ve bağışıklık sistemi ile ilişkilendirilir. Bu hücre tipi, beynin bağışıklık hücreleri olarak işlev görür (Kandel vd. 2000).



Şekil 2.1 MSS'deki temel Glia hücre çeşitleri (a) Astrosit (b) Mikroglia (c) Oligodendrosit (Corell 2011).

2.1 NÖRONLARIN BİYOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

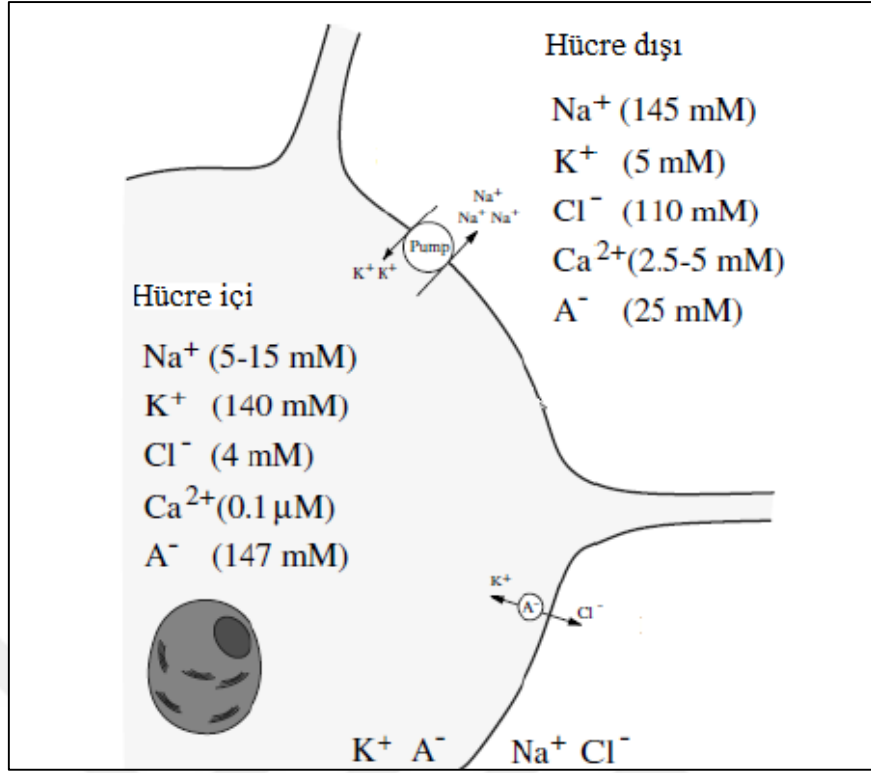
Nöronlar sinir sisteminin en temel işlevsel birimidir ve soma olarak adlandırılan bir hücre gövdesinden, dendritler denilen giriş terminallerinden ve sinyali diğer nöronlara taşıyan aksonlardan oluşmaktadır. Çekirdek sitoplazmik malzeme ile çevrelenmiş ve bir membran tarafından sınırlanmıştır. Sitoplazma, kimyasal vericilerin sentezlendiği ER, glikoz ve suyu, hücresel işlevler için bir enerji kaynağı olan adenosin trifosfata (ATP) dönüştüren mitokondrileri içerir. Dendrit (yunanca ağaç), dallanan ince bir tüp benzeri yapıya sahiptir. Dendritler diğer hücrelerden mesaj alır ve bunları somaya iletir. Akson, elektrik mesajlarını somadan diğer hücrelere hareket potansiyeli şeklinde taşıyan ince bir tüp benzeri yapıdır. Aksonların uzunlukları ve çapları, işleve göre değişir. Sinaps, nöronların birbirleriyle bağlantı kurduğu bir kavşaktır. Kimyasal ve elektrik olmak üzere iki tip sinaps vardır. Nöronlar arasındaki sinyalleşme sinapslarda gerçekleşir. İlk nöronun aksonu ile diğer nöronun dendriti sinaptik boşlukta yaklaşır. Mesajı gönderen nörona presinaptik nöron denir ve mesajı alan nöron postsinaptik nöron olarak adlandırılır. Şekil 2.2'de presinaptik nöronlarla postsinaptik nöronun birleştiği sinaps yapısı verilmiştir. Bir elektrot soma ya da bir nöronun aksonunun yanına yerleştirildiğinde, yaklaşık 100 mV'lık bir elektrik darbesi ve yaklaşık 1-2 ms'lik bir süre ölçülebilir. Bu elektriksel yanıt aksiyon potansiyeli olarak adlandırılır ve bir sinyalin temel birimi olarak kabul edilir.



Şekil 2.2 Üç presinaptik nöron ile tek bir postsinaptik nöronun birleştiği sinaps yapısı (Raghavan 2013).

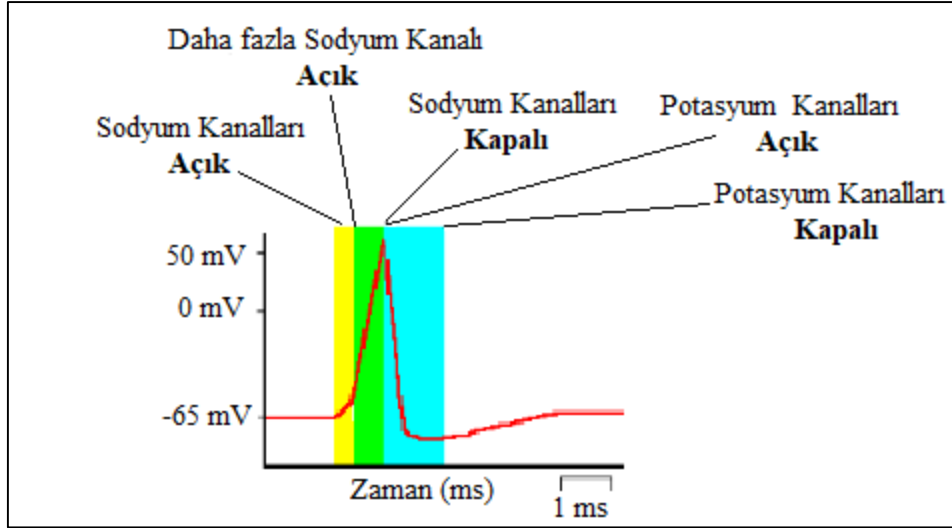
2.1.1 Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu

Nöronların içinde bulunduğu hücreler arası sıvı Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- gibi iyonlar içerir, ancak hücre içi ve dışı arasında keskin bir konsantrasyon farkı vardır. İki katlı lipid tabakadan oluşan ve iyonlara karşı farklı difüzyon kapasitelerine sahip hücre zarının içi dışına göre daha negatif yüklüdür. Şekil 2.3'te gösterilen hücre zarının iki tarafında bulunan iyonların konsantrasyonları arasında oluşan farklar zar potansiyelini oluşturur. Uyarılabilir hücrelerde dinlenme potansiyeli -70 -90 mV arasında değişmektedir. Özellikle hücre içindeki K^+ konsantrasyonunun hücre dışındaki konsantrasyondan yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu, ancak hücre dışındaki Na^+ konsantrasyonunun içerideki konsantrasyondan 10 kat fazla olduğu görülür. Dinlenme potansiyeli, aktif iyon pompaları tarafından tutulan dinamik bir dengedir. Sadece K^+ ve Na^+ kanalları ile bir nöron düşünürsek; uyarılabilir hücre zarı dinlenme durumunda iken fiziksel, kimyasal veya elektriksel bir uyartım ile depolarize edilebilir. Aksiyon potansiyelinin bir uyartım eşiği vardır. Uyartımın hücre zarındaki pozitif yüklü iyonlara ait ligand veya voltaj bağımlı kanalların açılmasına yetecek şiddette olması gerekmektedir. Eşik altı bir uyartımla aksiyon potansiyeli oluşmaz. Buna ya hep ya hiç yasası denir. Hücre içine + yük girişi ile zarın



Şekil 2.3 Hücre zarında aksiyon potansiyeline neden olan iyonların durumu (Izhikevich 2007).

polarize durumu bozulup depolarizasyon başlar. Zar potansiyeli yaklaşık -50 mV'lara ulaştığında bütün voltaja bağlı Na²⁺ kanalları açılır. Na⁺ hücre içini +20 mV yapana kadar içeri girer. Sonrasında çok kısa bir süre içinde (yaklaşık 0,1 ms) inaktivasyon konumuna geçer. Aynı zamanda K⁺ voltaj kapıları açılarak hücre hızla + yük kaybetmeye başlar. Bu dönemde repolarizasyon evresi denir. K⁺ voltaj kapılarının daha yavaş inaktive olması sebebiyle (10-15 ms), hücre zarı dinlenme potansiyelinin de altına ininceye kadar devam eder. (-80 mV). Hiperpolarizasyon döneminde bir hücrenin uyarılması zordur ve daha yüksek bir eşik uyarım gereklidir. Na⁺ kanallarının açık olduğu zaman 'mutlak refrakter periyodu' olarak adlandırılır ve bu süre zarfında başka bir aksiyon potansiyeli üretilemez. Hodgkin ve Huxley (Hodgkin ve Huxley 1951) Nobel Ödülü'nü aldıkları bu mekanizmayı modellemişlerdir. Gerilim ve zamana bağlı iletkenler ve Na⁺ ve K⁺ kanallarını içermektedir. İyonik akımların geri kalanı sızıntı akımları olarak toplanmış ve bu iletken voltaja bağlı değildir. Şekil 2.4'te oluşan aksiyon potansiyelinde sodyum ve potasyum kanallarının konumları gösterilmiştir.



Şekil 2.4 Aksiyon potansiyeli ve sodyum, potasyum kanallarının durumu (URL-1).

2.1.2 Sinaptik İletim

Elektrik ve kimyasal olmak üzere iki tip sinaptik iletim vardır. Elektrik sinaps iyonları bir nörondan diğerine, ara bağlantılarla doğrudan hareket eder ve bu nedenle kimyasal sinapslardan daha hızlıdır. Kimyasal sinapslar için adımlar aşağıda özetlenmiştir. Presinaptik nörona bir aksiyon potansiyeli ulaştığında voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarını açar. Serbest bırakılan Ca^{2+} iyonları nörotransmitter molekülleri ile doldurulmuş olan veziküllerin serbest bırakılmasını tetikler. Veziküller daha sonra membran duvarıyla birleşir. Verici moleküller daha sonra duvar boyunca sinaptik yarık içine salınır. Sinaptik yarıktaki nörotransmitterler, karşılıklı olarak yayılır ve kendilerini postsinaptik nöron (dendrit) membranındaki reseptörlere bağlar. Bu da kimyasal geçitli iyon kanallarını açar. İyon kanalları açıkken, membran voltajında bir değişikliğe neden olurlar. Sodyum kanalları açılırsa, zarın depolarizasyonu gerçekleşir ve bir aksiyon potansiyeli oluşabilir. Cl^- kanalları açıldıktan sonra etki membranın hiperpolarizasyonudur. Membranın depolarize veya hiperpolarize olup olmadığı, salınan vericinin tipine ve açtığı iyon kanalına bağlıdır. Glutamat, hipokampusün en yaygın uyarıcı nörotransmitterdir ve depolarizasyona neden olur. GABA (γ amino-bütirik asit) hipokampusün en yaygın inhibitör vericisidir. Hiperpolarizasyona neden olan Cl^- kanallarının açılmasına yol açar. Postsinaptik nöronun zarında bulunan reseptörler, iyonotropik ve metabotropik olarak adlandırılan iki kategoriye ayrılabilir. İyonotropik reseptörler, bir kimyasal uyarım olan verici moleküllerin bağlanması anlamına gelen ligand kaplıdır ve iyon kanalını açmak için yeterlidir. Yukarıda tarif edilen sinaptik iletim mekanizması aslında sadece iyonotropik reseptörlerin bir açıklamasıdır. İyonotropik reseptörlerin örnekleri N-Metil-D-aspartat veya NMDA ve α -amino-

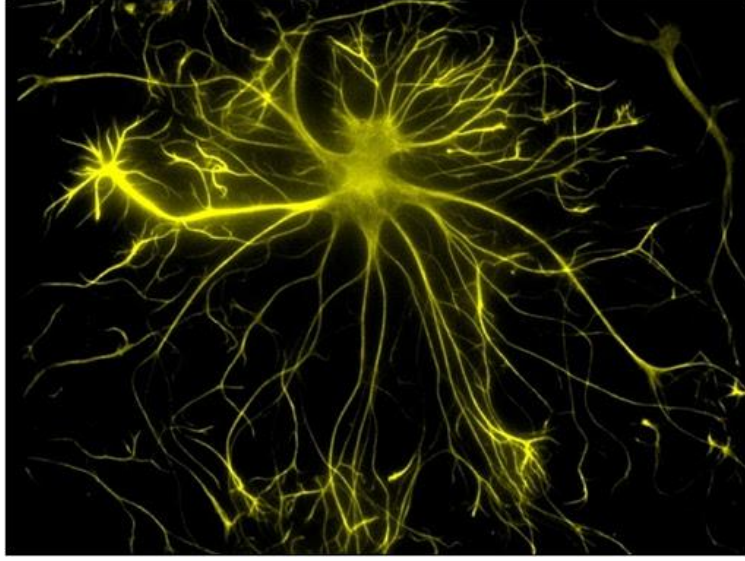
3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit veya AMPA reseptörleridir. Her iki alıcı da glutamat bağlanması üzerinde uyarmaya neden olur. GABA reseptörleri GABA bağlanmasında engellemeye neden olur. Metabotropik reseptörler ise G-proteinine bağlı reseptörlerdir. İyonik kanal deliğini açan iyonotropik reseptörlerden farklı olarak karmaşık bir işleyişi vardır. Metabotropik reseptörlerin, sinaptik plastisite, uzun süreli potansiyelizasyon ve IP3 hidrolizi gibi bir dizi mekanizmalarda çeşitli roller oynadığı söylenir. Astrositler üzerinde bulunan metabotropik reseptörler, aşağıdaki bölümde ayrıntılı olarak açıklanan, kalsiyum bazlı uyarılabilirliklerinde önemli bir rol oynarlar.

2.2 ASTROSİTLERİN BİYOFİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

2.2.1 Astrositlerin Yapısı

Beyin korteksi iki tür madde içerir: gri ve beyaz. Beyaz madde; miyelinli ve miyelinsiz aksonlardan, gri madde ise; dendritlerden, hücre gövdelerinden, nöroglia, miyelinsiz aksonlar ve akson terminallerinden oluşur. Astrositler, hücre morfolojisi ve anatomisi temelinde fibröz ve protoplazmik olarak sınıflandırılır. Gri maddede bulunan astrositler protoplazmik iken beyaz maddede bulunanlar liflidir. İnsan astrositlerinin daha büyük, yapısal olarak daha karmaşık ve kemirgen astrositlerinden daha çeşitli olduğu bilinmektedir (Oberheim 2009). Astrosit sayısının nöronlara oranının, solucanlarda 1: 6, kemirgen korteksinde 1: 3, insan korteksinde ise 1,4: 1 olduğu görülmektedir. Bu, astrositlerin rolünün dokunun karmaşıklığı arttıkça arttığını göstermektedir (Nedergaard 2003).

Merkezi sinir sisteminde, beynin gelişim evreleri sırasındaki sinaptik bağlantıların oluşumu, astrositler üzerinde lamellar-parmak benzeri yüzey uzantıları oluşumu ile meydana gelir ve her merkezi sinapsa astrositik bir uzantının temas etme şansı sağlar (Vo Chao 2002). Topografik olarak, kortikal doku hacminin küçük bir kısmının nöronal hücre gövdelerinden ve kan damarlarından oluşurken, glial hücre uzantıları bu hacmin% 90'ını oluşturabilir (Vo Chao 2002), bu nedenle astrositlerin dokunun tüm bölgelerinde sinapslara ulaşabileceği düşünülmektedir. Bushong (2002), astrositlerin yüksek oranda parçalanmış morfolojisinin, onlara 100.000'den fazla nöronun sinapsına bağlanabilme kabiliyetini sağladığını bildirmiştir. Fibröz yapıda olan astrositlerin ayrıntılı yapısal uzantıları Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Astrosit resmi (URL-2).

Nöronlarda bulunan aynı nörotransmitter reseptörleri ve iyon kanallarından bazılarında sahip olmalarına rağmen, zar üzerinde bir aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli olan Na^+ kanalları olmadığından uyartıma elektriksel olarak cevap vermezler. Astrositler, hücre gövdesinin uzun, ince bir uzantısını kullanarak sinapslara bağlanırlar, bu da sinaps etrafını sıkıca saran ve astrositin presinaptik ve postsinaptik nöronlar tarafından salınan maddeleri tespit etmesine izin verir. Astrositler, merkezi sinir sistemindeki en çeşitli glial hücrelerdir. Farklı beyin bölgelerinden gelen astrositler, astroglial fonksiyondan sorumlu en temel proteinleri kodlayan genlerin morfolojisi, fizyolojisi farklılık gösterir. Astrosit hücreleri K^+ , Na^+ ve Ca^{2+} kanalları ve ayrıca çeşitli anyon ve klorür (Cl^-) kanalları, su kanalları (aquaporinler), geçici reseptör potansiyeli (TRP), seçici olmayan kanallar dahil olmak üzere tüm ana iyon kanalı tipleri ile temas halindedir. İyon dağılımı da nöronlardan biraz farklıdır: K^+ ve Ca^{2+} hücre içi konsantrasyonları nöronlara benzer, ancak Na^+ ve özellikle Cl^- konsantrasyonları nöronlara kıyasla daha yüksektir. Astrositler, K^+ iletkenliğinin üstünlüğü nedeniyle oldukça negatif bir dinlenme membranı potansiyeline sahiptir (yaklaşık -80 ila -90 mV civarı). Astrositlerin elektriksel depolarizasyonu nöronlarda olduğu gibi yeniden üretililebilen aksiyon potansiyellerine neden olmaz. Ca^{2+} aracılı sinyallerin, beyindeki astrositler ve diğer hücreler arasındaki iletişimin ana aracı olduğu ileri sürülmüştür (Nimmerjahn 2009, Volterra vd. 2007, Bazargani ve Attwell 2016). Geçici Ca^{2+} artışları tek hücrelerle sınırlı Ca^{2+} salınımları olarak adlandırılır. İzole edilmiş astrositlerde, hücre içi Ca^{2+} salınımlarının, esas olarak, ER'den sitosol'e kadar olan IP3R'ler aracılığıyla Ca^{2+} ile indüklenen Ca^{2+} salımına (CICR) bağlı olduğu gösterilmiştir (Agulhon vd. 2008). CICR'nin, IP3'ün etkisi ile ya da etkisi olmadan Ca^{2+} 'ya

bağımlı olduğu gösterilmiştir. Voltaj-kapılı Ca^{2+} kanalları (VGCCs) ve hücre dışı alandan diğer Ca^{2+} akışları üzerinden Ca^{2+} akısı Ca^{2+} osilasyonları ile de bağlantılıdır (Aguado vd. 2002).

Astrofitler, membran reseptörleri aracılığıyla nöronlardan sinyal alma ve alınan bilgiyi Ca^{2+} uyarılabilirliğine dönüştürme yeteneğine sahiptir. Astrofitlerin bu Ca^{2+} uyarılabilirliği tarafından regüle edilen hücre dışı sinyalleme moleküllerini serbest bırakabilmeleri, sadece vasküler sisteme değil, aynı zamanda MSS'de de çok aktif bir rol anlamına gelir. Astrofitlerden nöronlara regüle edilmiş transmitter / modülatör salınımı kavramı genellikle gliotransmisyon olarak bilinir (Parpura vd. 1994, Bezzi vd.2004) ve salınan maddeler gliotransmitterler olarak adlandırılır. En yaygın gliotransmitterler glutamat, D-serin ve ATP'dir (Parpura vd. 1994, Parri vd. 2001).

Astrofitler, MSS nöronları için kilit destek hücreleridir. Sağladığı destek fonksiyonları arasında besin maddelerinin kılcal damarlardan nöronlara aktarılması, atıkların nöronlardan uzaklaştırılması, beyni istenmeyen maddelerden koruyarak kan beyin bariyerine katkıda bulunulması, nöronlar arasındaki hücre dışı alanda potasyum iyonu konsantrasyonunun sürdürülmesi ve kan akışının kontrol edilmesi yer alır.

2.2.2 Astrofitik Sinyal

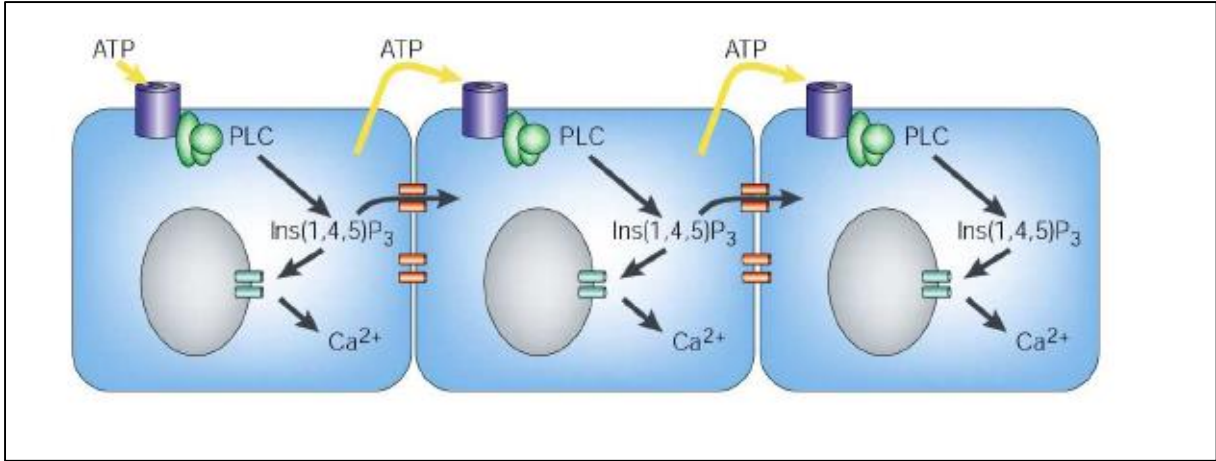
Astrofitlerde kalsiyum sinyalizasyonu, hücre sitozolünde kalsiyum konsantrasyonunun periyodik artışı sonucu olarak osilasyon şeklindeki hücre içi kalsiyum yükselmesi ve genellikle tek bir astrositten kaynaklanan, radyal olarak yayılan bir kalsiyum yükselmesi dalgası olarak yayılması şeklinde gerçekleşmektedir. Astrofitler üzerindeki metabotropik reseptörlerin varlığı, kalsiyum uyarılabilirliğinin altta yatan mekanizmasını tanımlar ve şu şekilde özetlenebilir (Nadkarini 2005); 1. Fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eden metabotropik tip reseptörün (G proteinine bağlı reseptör) aktivasyonu, 2. PLC aktivasyonu inositol trifosfat veya IP3 üretimine yol açması, 3. IP3 reseptörleri aracılı kanallar yoluyla iç deposu olan ER'den kalsiyum bırakılması.

IP3 reseptörleri aracılığıyla Ca^{2+} salınımı süreci, son yıllarda üzerinde çalışılmış ve modellenmiş ayrıntılı bir süreçtir. IP3 üretildiği zaman, ER membranındaki IP3 reseptörlerine yayılabilir ve bağlanabilir, bu da reseptörlerin açılmasına ve Ca^{2+} 'nın ER'den salınmasına yol açar. Ca^{2+} 'nın sitozole salınmasına yol açan IP3 reseptörünün açılması ve ardından kanal

kapamasından dolayı Ca^{2+} salımının daha sonra inaktivasyonu, farklı oranlarda meydana gelir ve sitosolda Ca^{2+} konsantrasyonu ile modüle edilir ve salınlara yol açar. De Young ve Keizer (1992) tarafından, IP3 reseptörleri için ayrıntılı bir model ortaya atılmıştır. Her bir IP3 reseptörünün, Ca^{2+} 'nin geçmesi için iletken bir durumda olması gereken 3 bağımsız ve eşdeğer alt birimden oluştuğunu varsayımlardır. Her bir IP3 alt birimi bir IP3 bağlanma alanına, bir aktivasyon Ca^{2+} bağlanma alanına ve bir inaktivasyon Ca^{2+} bağlanma alanına sahiptir, bu alanların her biri ya dolu ya da boş olabilir. Reseptör, iletken bir durumda olduğu zaman IP3'ün bağlanma bölgesine bağlandığı ve Ca^{2+} 'un aktivasyon kalsiyum bölgesine bağlandığı, inaktivasyon Ca^{2+} bölgesinin de boş kaldığı kabul edilir. Böylece her bir alt birim 8 (2^3) olası durumda olabilir ve 24 farklı hız sabiti ile (8×3) bir durumdan diğerine geçebilir dolayısıyla 24 diferansiyel denkleme (Sneyd ve Keener 1998) sahip olacaktır. Aktivasyon alanında Ca^{2+} bağlanmasından hız sabitlerinin bağımsızlığı ve aktivasyon sahasındaki Ca^{2+} bağlanmasının IP3 bağlanması ve Ca^{2+} inaktivasyonundan bağımsız olması gibi bazı basitleştirme varsayımları yapılırsa, bu, dokuz boyutlu bir modele indirgenebilir. Bununla birlikte, orijinal modelin sürekli kararlı bir şekilde azaltılması olan Li-Rinzel modeli (Li and Rinzel 1994) sadece iki boyutludur fakat Ca^{2+} salınımlarının ve çatallanma analizinin zaman ölçeklerini sadık bir şekilde yeniden üretir. Li-Rinzel modeli bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak açıklanmıştır ve modelimizde IP3 aracılı kalsiyum yükselmelerini göstermek için kullanılmıştır.

Hücre içi Ca^{2+} dalgalarının boşluk kavşağı boyunca IP3 difüzyonundan dolayı yayıldığı düşünülür (Şekil 2.6) ve Ca^{2+} 'nin iç depolardan salınmasına neden olurlar. Ancak sadece IP3'ün pasif difüzyonu, IP3 rejenerasyonu için bir mekanizma olmaksızın dalganın yayılma uzunluğunu hesaba katmaz. Bu dalgaların, ara bağlantısına sahip olmayan iki astrosit arasında yayıldığı da görülmektedir. Hücre dışı bir habercinin kalsiyum dalgalarının boşluk kavşağı olmadan atlaması için gerekli olan, astrositten salınan adenosine trifosfat (ATP) olduğu söylenir. Son araştırmalar, ATP salımının rejeneratif olmadığını, tek bir kaynaktan salındığını ve komşu hücelere yayıldığını ve bir IP3 yanıtına neden olduğunu göstermektedir (Haydon 2001, Nedergaard 2003).

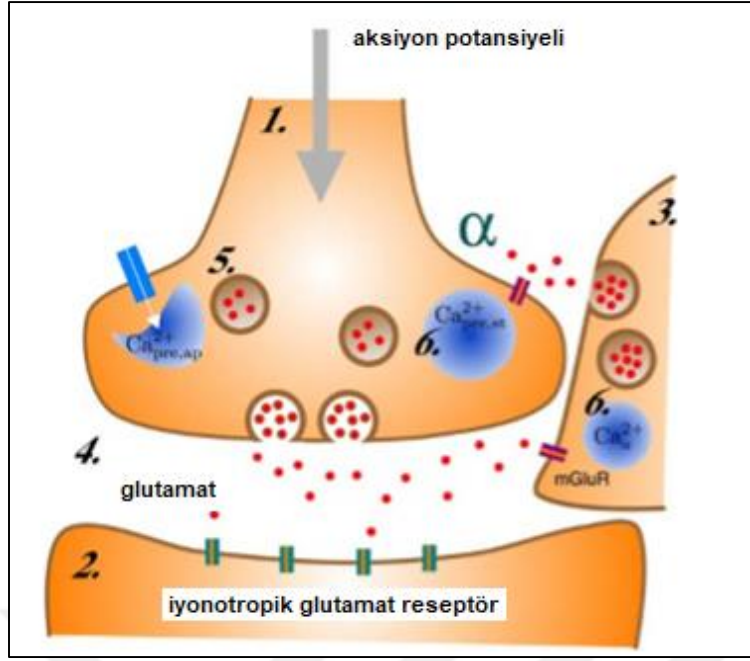
Hücreler arası kalsiyum yükselmesi, hücre dışı boşlukta glutamat salımına yol açar ve astrositlerin nöronlarla etkileştiği temel mekanizmadır. ATP salımının mekanizması, glutamat salımından kayma olasılığı yüksektir, çünkü Ca^{2+} yükselmesi, ATP salımı için gerekli ne de yeterli bir durum değildir (Nadkarini 2005).



Şekil 2.6 Kalsiyum dalgası yayılma mekanizması (Haydon 2001).

2.2.3 Nöronların Astrositte Ca^{2+} Salınımına Etkisi

Şekil 2.7'de presinaptik bir terminal (1), ile bir postsinaptik terminal (2) ve sinaptik boşuğa (4) sarılan bir astrosit uzantısı (3) görülmektedir ve bir glutamaterjik yolla astrositlere nöral kuplajı tarif etmektedir. Presinaptik hücrede bir uyartım potansiyeli, glutamate keseciklerinden (5) sinaptik boşluğa glutamat salınmasına yol açar. Bu anda sinaptik boşluktaki glutamat konsantrasyonu, *ms*'lik kısa bir zaman dilimi içinde ≈ 2 mM'ye kadar çıkmaktadır (Holmes 1995). Bu salınan glutamatın bir kısmı astrositler üzerinde bulunan metabotropik glutamat reseptörleri (mGluRs) tarafından alınabilir (Porter ve McCharthy 1996). Metabotropik glutamat reseptör ailesinden, grup I alt tipi Polifosfosiyonosid Trifosfat veya IP3 hidrolizine bağlanır. Bu şekilde üretilen IP3, ikinci bir haberci gibi davranır ve Ca^{2+} 'nın iç depolardan (ER) serbest bırakılmasında gerekli bir bileşendir. IP3, kalsiyum kanallarının açılmasına yol açan, endoplazmik retikulumda (ER) bulunan IP3 Reseptörlerine (IP3R) bağlandığı zaman, kalsiyum, astrositin sitozolüne salınır (6). Astrositin kalsiyum cevabı, IP3 konsantrasyonuna bağlı olarak osilatör olabilir ve bu nedenle frekans kodludur ve bu sinyal, astrositlerin geniş aralıklı birleşim ağı yoluyla diğer astrositlerde kalsiyum dalgaları olarak daha fazla yayılabilir (Kang 1998). Böylece nöral ateşleme, astrositler arasındaki kalsiyum sinyalizasyonunu düzenleyebilir.



Şekil 2.7 Pre-sinaptik terminalden salgılanan nörotransmitterler, astrositik metabotropik glutamat reseptörlerini aktive edebilir, bu da hücre içi Ca^{2+} seviyelerinde bir artışa neden olur ve böylece gliotransmitterlerin sinaptik yarığa salınmasını tetikler (Nadkarini 2008).

2.2.4 Astrositteki Ca^{2+} Salınımlarının Nöronlara Etkisi

Astrositlerin, hücre içi kalsiyum yükselmesine bir cevap olarak çeşitli kimyasal vericileri saldıkları bilinmektedir. Kültürlenmiş astrositlerde (Bezzi vd. 1998, Parpura vd. 1994) ve hipokampal dilimlerin (Pasti vd. 1997, Dani vd. 1992) kalsiyum bağımlı glutamat salınımı açıkça ortaya konmuştur. Ekstraselüler boşlukta glutamat moleküllerinin salgılanmasının arkasındaki kesin mekanizma, hücre içi kalsiyum yükseltilmesinden önce kesin olarak bilinmese de, astrositlerden kaynaklanan glutamatın önkoşulu kalsiyum yükselmesidir. Kalsiyum bağımlı glutamat salınım mekanizması, nöronlarda glutamat taşınması için ortak bir mekanizma olan vezikül oluşumu (hücrenin küçük çuvaları) yoluyla, hücre zarından büyük miktarda molekülün hücrenin dışına aktarılabilirdiği bir işlemdir.

Astrositlerin sinapslara yakınlığı göz önüne alındığında, uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat, depolarize iç akımlara neden olabilir (Parpura ve Haydon 2000). Böylece sinaptik transmisyonu modüle eder (Liu vd. 2004, Kang 1998) ve sinaptik plastisiteyi etkiler. Bu aktivite, astrositin sahip olduğu sinaptik bağlantılara bağlı olarak yayılabilir.



BÖLÜM 3

NÖRON ASTROSİT VE ETKİLEŞİMİNİN HESAPLAMALI MODELİ VE YÖNTEMLER

Nörobilimciler, beyin fonksiyonlarını modellemeye giderek daha fazla ilgi duymaya başlamışlardır. Ancak altta yatan biyofiziksel mekanizmaları yakalamak hücresel düzeyde mantıklı, biyolojik olarak gerçekçi modeller gerektirir. Nöron-Glia arasındaki ilişkiyi inceleyen deneysel araştırmaların sayısında son zamanlarda oldukça artış olmuştur. Nöron dinamiklerini etkileyen bu önemli parçanında modelleme çalışmalarına dahil edilmesi merkezi sinir sisteminin anlaşılabilirliğine katkı sunacağı için oldukça önemlidir. Biyolojide özellikle basitlikten ödün vermeden doğru ve gerçekçi bir açıklama elde etmek için, bir modelleme çalışmasına dahil edilecek detayların seçilmesinin hassas bir durum olduğu bilinmektedir. Bu bölümde nöron ve astrositlerin matematiksel modellenmesi ve gürültü kaynakları konularına değinilmiştir.

3.1 NÖRON MODELİ

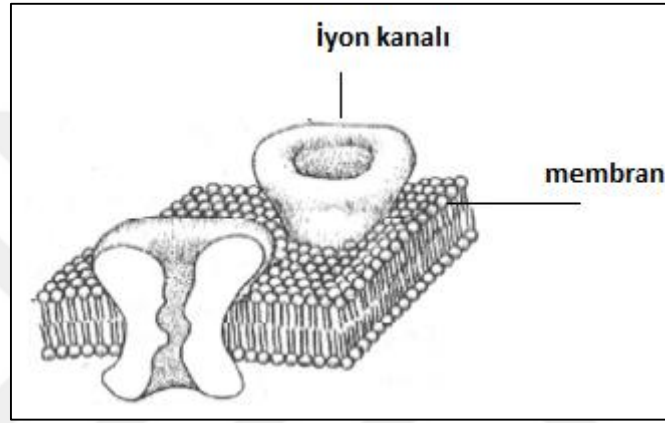
3.1.1 Hodgkin-Huxley Nöron Modeli

Hesaplama sinirbilimde en önemli modellerden biri, dev mürekkep balığı aksonunun Hodgkin-Huxley modelidir. Bu model güncel deneysel teknikleri kullanarak, mürekkep balığı aksonunun elektriksel aktivitesini dört boyutlu denklem sistemiyle belirlemiştir (Hodgkin ve Huxley 1952). Bu çalışma 1963'te fizyoloji ve tıp alanında Nobel Bilim Ödülü almıştır. Bu model biyofiziksel olarak anlamlıdır ve ölçülebilir parametrelere sahiptir. Modelde, Şekil 3.1'de görülen uyarılabilir bir hücrenin her bir bileşeninin bir elektrik elemanına karşılık geldiği varsayılmaktadır. Tüm iletkenlik tabanlı modeller, yalnızca modelde kullanılan iyon kanallarına göre birbirlerinden farklılık gösteren, benzer bir eşdeğer devreye sahiptir. Nöronun hücre zarı, iç sitoplazmayı hücre dışı sıvılardan ayıran lipit tabakasından oluşur. Membran hücre içi sitoplazma ve hücre dışı ortamındaki yükleri ayıran ve böylece bir kapasitör olarak

görev yapan bir yalıtıcıdır. İyon kanalı, iyonların membran boyunca geçişine izin verir ve dinlenme durumu iyonik dağılımından kaynaklanan tersine dönme (Nernst) potansiyeli ile oluşturulan bir pil ile seri olarak gerilime bağlı bir iletken olarak modellenir. Bir X iyonunun iyonik ters potansiyelleri, aşağıdaki gibi Nernst denklemi tarafından verilmektedir.

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_{dış}}{[X]_{iç}} \quad (3.1)$$

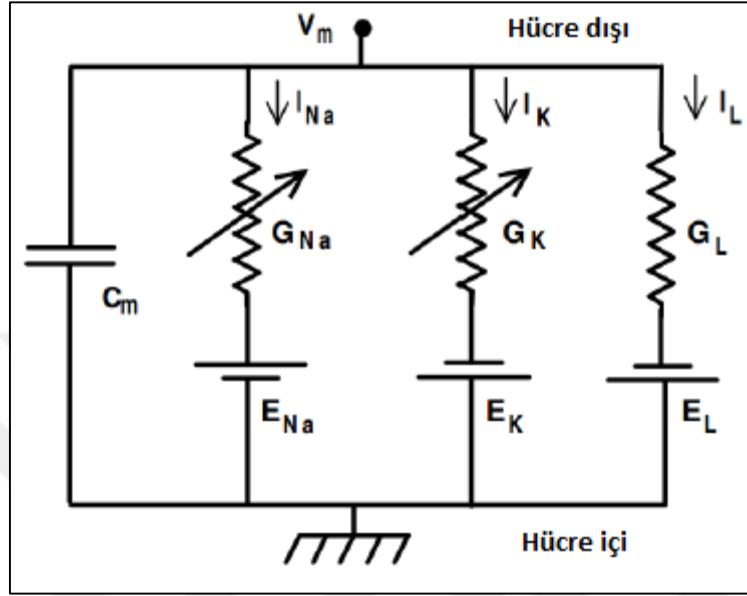
burada R, gaz sabiti, F Faraday sabitidir, z, iyonun değerliği ve T, Kelvin'deki sıcaklıktır.



Şekil 3.1 H-H Nöron Modeli'nin hücre zarı (Hille 1992).

Şekil 3.2'de verilen eşdeğer devre, elektrik devrelerinin temel bileşenleri olan gerilim kaynağı, direnç ve kapasitans içermektedir. Zarın Na^+ , K^+ iyonlarına ve diğer iyonlara karşı takındığı geçirgenlik, Ohm kanununa dayanarak, birim alan başına Na, K ve kaçak kondüktans olarak belirtilmiştir. Lipit tabakası kapasitansa (C_m) karşılık gelir, voltaj kapılı iyon kanalları (G_{Na} , G_K) elektriksel iletkenlerle, kaçak kanallar (G_L) doğrusal iletkenliklerle eşleşir ve elektrokimyasal gradyanlar sabit voltaj kaynaklarına (E_{Na} , E_K , E_L) karşılık gelir. İlgili iyonların iç ve dış konsantrasyonunun oranı, ters potansiyel olarak adlandırılan sabit voltaj kaynaklarının değerini belirler. Model nonlineer denklemlerle tanımlanmıştır. Denklem 3.2 - 3.4 ile verilen Hodgkin ve Huxley'nin dev kalamar aksonunda tanımlanan iyon akımı üç farklı duruma ayrılabilir: sodyum akımı, potasyum akımı ve kaçak akım. İletkenlik, zardaki birçok mikroskobik kanalın açılması ile ortaya çıkmaktadır. Her bir mebran birçok kapı içerir ve tüm kapılar izin verilen durumda olduğunda (iyonların geçmesine izin verir) kanalın açık olduğu kabul edilmektedir (Rinzel 1998). Bir kanal açıldığında, belirli bir kanalın tüm iyonları serbestçe akabilir. Bir geçidin izin verilen durumda olma olasılığı, membran voltajının mevcut değerine bağlıdır. İletkenliği tanımlayan diferansiyel denklemleri geliştirmek için bir geçidin

açık olma olasılığı tanımlanmaktadır. Hodgkin ve Huxley, yaptıkları deneyde, potasyum ve sodyum geçirgenliğinin, zar geriliminin ve zamanın bir fonksiyonu olduğunu gözlediler; kaçak geçirgenliği ise sabit idi. Uyarılmanın eşik altı düzeyinde gerçekleştiği durumlarda, zar kapasitesi ve direnci de sabit olarak düşünülebilir.



Şekil 3.2 H-H Nöron Modeli'nde hücre zarının elektriksel eşdeğer devresi.

Nöronun içine herhangi bir harici akım enjeksiyonu, iyonların ve dolayısıyla membran boyunca elektrik akımının hareket etmesine neden olan dinlenmeden kaynaklanan bozulmaları oluşturur. Enjekte edilen akım, lipid tabaka boyunca kapasitif akıma ve iyon kanalları boyunca dirençli akıma ayrılır. Aslen Hodgkin ve Huxley (1952) tarafından önerilen diferansiyel denklemler sistemi, kenetlenmiş bir nöronda sodyum ve potasyum iyonlarının dinamiklerini verir (Ermentroud 2010).

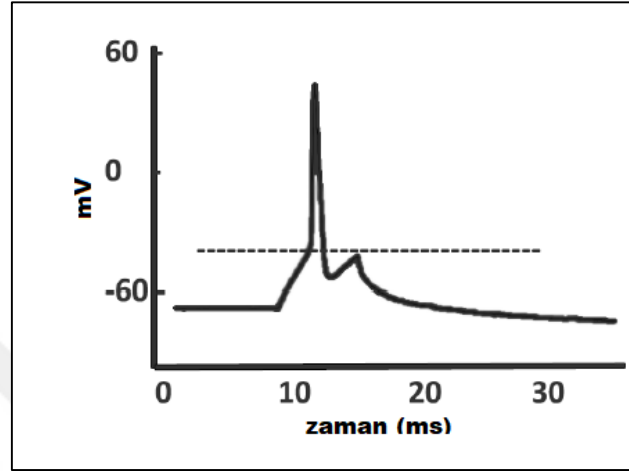
$$I_K = g_K(v - E_K), \quad (3.2)$$

$$I_{Na} = g_{Na}(v - E_{Na}) \quad (3.3)$$

$$I_K = g_L(v - E_L) \quad (3.4)$$

H-H Nöron Modeli bir nöronun elektriksel karakteristiğinin incelenmesinde, özellikle aksiyon potansiyelinin üretilmesinin ve yayılımının açıklanmasında doğru sonuçlar veren detaylı bir modeldir (Hodgkinve Huxley 1952). Şekil 3.3'te oluşan bir AP görülmektedir. Kesikli çizgi ile

gösterilen zar potansiyeli eşik değeridir. Zar potansiyeli bu değer üzerinde olduğu takdirde spayk oluşmaktadır. Bu çalışma 1963'te fizyoloji ve tıp alanında Nobel Bilim Ödülü almıştır. Model nonlinear denklemlerle tanımlanmıştır. Sodyum, potasyum ve kaçak iyon kanalına sahip uyarılan nöron ifadesi Denklem 3.5'te verilmiştir.



Şekil 3.3 H-H Nöron Modelinde aksiyon potansiyeli, kesik çizgiler AP üretilebilmesi için eşik değeri göstermektedir (Raghavan 2013).

$$C_m \frac{dv}{dt} = I - g_{Na}(v - E_{Na}) - g_K(v - E_K) - g_L(v - E_L) \quad (3.5)$$

v hücre dışı potansiyele göre hücre içi potansiyel olduğunda, C_m membran kapasitansdır. Denklem 3.6 - 3.8'de verilen m ve h , sodyum iyon kanalına ait kapı değişkenleridir ve n , potasyum iyon kanalına ait kapı değişkenidir. Potasyum ve sodyum kanallarında, görevleri kanalların açılmasını ve kapanmasını kontrol etmek olan elektrik yüklü m - n ve h parçacıkları vardır. Açık ve kapalı olmak üzere iki türlü durumları vardır. Örneğin m oranı, bu parçacıkların açık olma oranını ifade ediyorsa, $(1 - m)$ de kapalı olma oranını ifade eder ($0 < m < 1$). Denklemlerdeki α_m, α_n kapalı konumdan açık konuma geçen m, n parçacıkları için geçiş hızı katsayısı ($1 / s$) ve β_m, β_n açık konumdan kapalı konuma geçen m, n parçacıkları için geçiş hızı katsayısını ($1 / s$) ifade eder. h -parçacığının inaktive etme durumunda olmama (açık) olasılığını (zar dışında) göstermektedir. $(1 - h)$ da inaktivasyon etme durumunda olan (zar içerisinde) h -parçacıklarının sayısıdır. α_h inaktive etme konumundan etmeme konumuna geçen h -parçacıkları için geçiş hızı katsayısıdır. β_h inaktive etmeme konumdan etme konuma geçen h -parçacıkları için geçiş hızı katsayısıdır.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m; \quad (3.6)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n; \quad (3.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (3.8)$$

Denklem (3.6 - 3.8)'de kullanılan geçiş hızı katsayıları, hücre zarı gerilimi ile dinlenme gerilimi arasındaki farktır ve değerleri Denklem (3.9 - 3.14)'de verilmiştir.

$$\alpha_m = 0,1 \frac{25-v}{\exp\left[\frac{25-v}{10}\right]-1} \quad (3.9)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left[\frac{-v}{18}\right] \quad (3.10)$$

$$\alpha_h = 0,07 \exp\left[\frac{-v}{20}\right] \quad (3.11)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left[\frac{30-v}{10}\right]+1} \quad (3.12)$$

$$\alpha_n = 0,01 \frac{10-v}{\exp\left[\frac{10-v}{10}\right]-1} \quad (3.13)$$

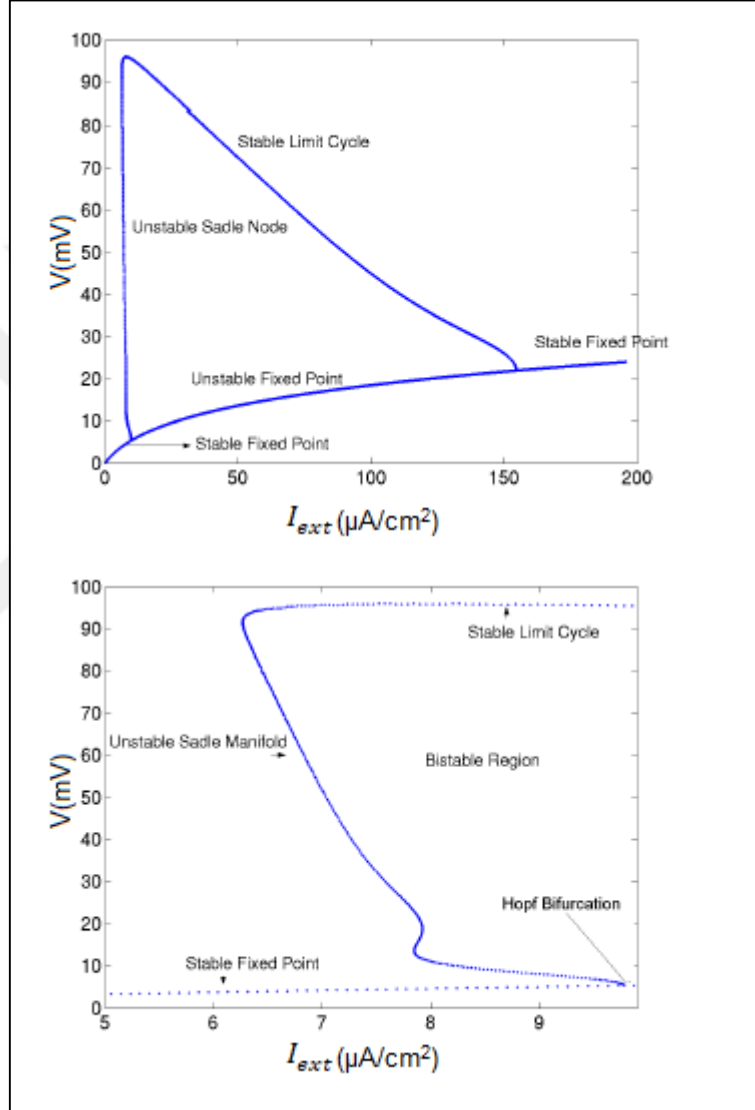
$$\beta_n = 0,125 \exp\left[\frac{-v}{80}\right] \quad (3.14)$$

Bu modelde kullanılan parametre değerleri Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 H-H Modeli parametreleri.

C_m	$1 \mu F / cm^2$
E_K	$-12 mV$
E_{Na}	$120 mV$
E_L	$10,6 mV$
g_K	$36 mS / cm^2$
g_{Na}	$120 mS / cm^2$
g_L	$0,3 mS / cm^2$

Şekil 3.4'te verilen H-H nörona ait çatallanma analizi Nadkarini (2005) tarafından elde edilmiştir. Grafikte, verilen I_{ext} giriş akımı için hücre zarında oluşan voltajın maksimum ve minimum genlikleri elde edilmiştir. Nöron $I_{ext} = 9,66 \mu A / cm^2$ 'de Hopf bifurkasyonundan Limit saykıl osilatör moduna geçmiştir. $I_{ext} > 6,22 \mu A / cm^2$ ve $I_{ext} < 9,66 \mu A / cm^2$ 'de Limit saykıl kararlı-durum ile aynı anda bulunur. $I_{ext} > 9,66 \mu A / cm^2$ için kararlı durum kararsız konuma geçmiştir.



Şekil 3.4 H-H Nöronda çatallanma analizi (bifurkasyon). Alt panelde $I_{ext} = 5 - 10 \mu A / cm^2$ aralığı detaylı olarak verilmiştir (Nadkarini 2005).

3.1.2 Stokastik Hodgkin Huxley Nöron Modeli

Hodgkin-Huxley Modeli gibi nonlineer deterministik modeller, aksiyon potansiyellerinin sayısal modellenmesinde öncü rol oynamışlardır. Ancak deterministik modeller, membran

üzerinde sonsuz iyon kanallarının bulunduğu varsayımı altında gerçekçi sonuçlar vermektedir. Sonlu kanal sayısına sahip bir nöron membranında iyon kanallarının rasgele zamanlarda açılıp kapanması membran geriliminde dalgalanmalarına yol açmaktadır (Mino vd. 2002). Lecar ve Nossal (1998), sodyum kanal akımlarındaki dalgalanmaların, spaykların stokastik davranışında etkin olduğunu öngörmüş, bu öngörü Sigworth 1980 tarafından deneysel olarak ispatlanmıştır. Özellikle membran alanı birkaç iyon kanalı içerecek kadar küçükse, stokastik etkinin nöron dinamikleri üzerindeki etkisi daha önemli hale gelmektedir. Sonlu sayıdaki iyon kanalları, kanal iletkenliklerinde rasgele dalgalanmalara yol açmakta, bu da hem rasgele zamanlarda kendiliğinden spayk oluşumunu tetiklemekte, hem de eşik değeri ve spayklar arası sürelerle rasgelelik kazandırmaktadır (Rubinstein 1995, Chow vd. 1996, Schneidman vd. 1998). Stokastik iyon kanallarının bir diğer muhtemel sonucu da kanal gürültüsünün, sinir sistemindeki zayıf sinyallerin gücünü stokastik rezonans denilen bir mekanizma yardımıyla artırıcı etki göstermesidir (Bezrukov ve Vodyanov 1995).

İyon kanallarının açılıp kapanmalarında meydana gelen dalgalanma miktarı çok sayıda iyon kanalı bulunması durumunda, yani büyük alana sahip bir membran söz konusu olduğunda, ihmal edilebilecek seviyeye düşmekte ve dinamik davranış deterministik model ile tanımlanabilmektedir. Bu nedenle Hodgkin Huxley deterministik modeli sadece büyük boyuttaki membranlar için geçerli olmaktadır.

Hodgkin-Huxley modelinin stokastik versiyonu DeFelice ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (De Felice 1993). Bu çalışmaların sonucunda kanal gürültüsünün nöronların dinamiklerini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Ancak bu teorik modeller oldukça karmaşık ve uzun nümerik benzetimler gerektirmektedir. Bu nedenle bu çalışmada işlemleri basitleştirmek amacı ile m , n ve h değişkenlerinin değişim hızı denklemleri için Denklem (3.15)'te verilen Langevin versiyonları kullanılmaktadır (Fox 1994):

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1 - x) - \beta_x x + \zeta_x(t); x = m, n, h \quad (3.15)$$

Burada $\zeta_x(t)$ birbirinden bağımsız, sıfır ortalama değerine sahip beyaz Gauss gürültüsünü göstermektedir. Bu gürültü bileşenlerinin özilişki fonksiyonları kanal sayısına bağımlı olup Denklem (3.16-3.18)'de aşağıdaki denklemlerle verilmektedir:

$$\langle \zeta_m(t) \zeta_m(t') \rangle = \frac{2\alpha_m \beta_m}{N_{Na}(\alpha_m + \beta_m)} \delta(t - t') \quad (3.16)$$

$$\langle \zeta_n(t) \zeta_n(t') \rangle = \frac{2\alpha_n \beta_n}{N_K(\alpha_n + \beta_n)} \delta(t - t') \quad (3.17)$$

$$\langle \zeta_h(t) \zeta_h(t') \rangle = \frac{2\alpha_h \beta_h}{N_{Na}(\alpha_h + \beta_h)} \delta(t - t') \quad (3.18)$$

Bu denklemlerin nümerik çözüm sonucu elde edilen m,n ve h değerlerinin [0 - 1] aralığında kalması gerekmektedir. Bu değerler [0 - 1] aralığında sınırlandırılmıştır. Sodyum ve potasyum kanal sayıları membran alanına bağlıdır. Homojen iyon kanal yoğunluğu varsayımı altında kanal sayıları aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir: $N_{Na} = \rho_{Na} S$, $N_K = \rho_K S$ 'dır. Burada ρ_{Na} ve ρ_K sırasıyla sodyum ve potasyum kanal yoğunluğu olup değerleri sırasıyla 60 kanal / μm^2 ve 18 kanal / μm^2 'dir. S toplam membran alanını N_{Na} ve N_K membrandaki toplam sodyum ve potasyum kanal sayısını göstermektedir.

Hücre zarında bulunan toplam iyon kanal sayısı hücre zar boyutuyla doğru orantılı olduğundan hücre zar büyüklüğü arttığında iyon kanallarının stokastik etkisi azalmakta hücre zar boyutu azaldığında ise iyon kanallarının stokastik etkisi artmaktadır. Başka bir deyişle iyon kanallarının stokastik doğasından kaynaklanan iyon kanal gürültüsü hücre zar alanı ile ters orantılıdır.

3.1.3 Nöral Gürültü

Sinir sistemlerinde sinyal işlemenin gürültülü bir ortamda gerçekleştiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Nöral gürültüye sebep olan başlıca nedenler; sinapslardaki kimyasal olaylar, hücre zarındaki değişimler, iyon kanallarının stokastik yapısı olarak sayılabilir. Bazı harici zorlama sinyallerinin varlığında gürültünün etkisi araştırılmış ve bu tür sinyallerin saptanmasında, iletilmesinde ve kodlanmasında gürültünün önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Son zamanlarda, nöronların zayıf periyodik zorlamaya karşı tepkisinin belirli bir seviyede bir gürültü ile optimize edilebileceği gösterilmiştir (SR fenomeni). Bu durumda sinyal-gürültü oranının en uygun gürültü yoğunluğu için maksimum değere sahip olması gerekmektedir (Douglass vd. 1997, Stacey ve Durand 2001, Uzuntarla 2013). Harici bir sinyal olmadan bile, benzer bir davranışın gözlemlenebildiği (Koherens Rezonans (CR)), gürültünün

varlığının sistemde doğal bir salınım eğilimi ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Postnov 1999 Neiman 1997). Bu rezonans olayları (SR ve CR), gürültünün doğrusal olmayan sistemlerin dinamikleri üzerindeki olası yararlı etkilerine işaret etmektedir. Nöronlarda sinyal iletiminin etkili bir olduğu frekans aralığı vardır. Zayıf sinyal tespiti için frekans duyarlılığı olarak adlandırılan bu fenomenin içsel osilasyon ve sinyal arasındaki bir rezonanstan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Wang 1998, Pankratova 2005). Gürültülü eşik altı salınımlarının temel nöromodülatör özelliklerini inceleyerek yakın zamanda küçük parametrelerin bile, nöronun çıktısını önemli ölçüde değiştirebileceği gösterilmiştir (Braun 1994, Huber 1998). Sinyalin frekansı belirli bir aralıkta geldiğinde, nöron tarafından sinyalleri tespit etme kabiliyetinin önemli ölçüde artabileceğini göstermektedir. Bu tez çalışmasında hem nöron hem de astrositteki kanal gürültüsünün zayıf sinyal sezinleme performansına etkileri ayrıntılı bir şekilde ele alınmıştır.

3.2 ASTROSİT MODELİ

Son yıllarda, nörobilim alanında çok fazla araştırmanın odak noktası olan mevcut nöron-astroisit modellerinin çoğu sinaptik yarıktaki glutamattan etkilenen astroisitik Ca^{2+} dinamiği ve karşılıklı nöron-astroisit sinyalleşmesine yoğunlaşmıştır. Astroisit modelleme çalışmalarının çoğunda, De Young ve Keizer (1992) ve Li ve Rinzel (1994) tarafından oluşturulan Ca^{2+} dinamiği modelleri veya, bunların modifikasyonunu kullanılmıştır (Manninen vd. 2018).

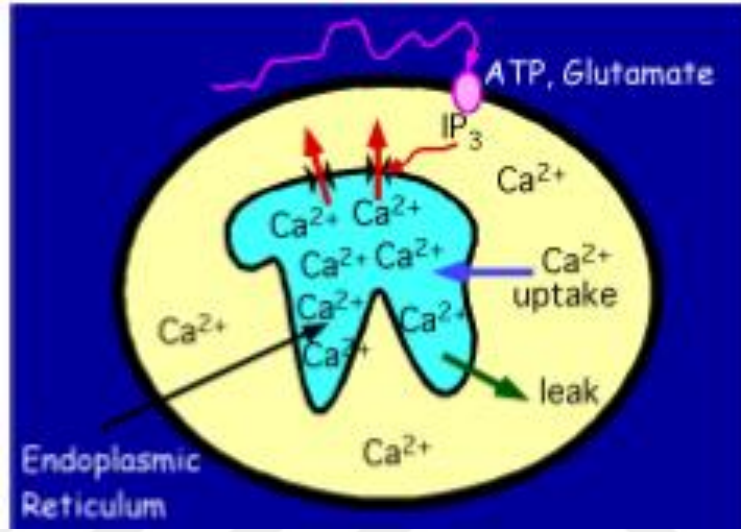
3.2.1 Li Rinzel Model

Astrostitin hücre içi boşluğundaki Ca^{2+} dinamiklerini tanımlamak için, Li Rinzel tarafından önerilen indirgenmiş bir De Young ve Keizer modeli kullanılmıştır (De Young 1992, Wang 1995, Li ve Rinzel 1994). Burada hücre içi boşluktaki Ca^{2+} konsantrasyonu iki denklem seti (Denklem 3.19 ve 3.20) ile tanımlanır. Astrositlerin hücre içi boşluğundaki IP₃, ER' den Ca^{2+} salınımını tetikler. Şekil 3.5'te gösterilen sitosolik Ca^{2+} konsantrasyonu; ER'den sitosole Ca^{2+} kanallarından Ca^{2+} salınması, ER'den sitosole sızıntı akışı ve sitosolden ER'ye pompa akışı ile değişim gösterir.

Li Rinzel modelinde Ca^{2+} konsantrasyonu 2 temel diferansiyel denklem ile aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -J_{channel} - J_{pump} - J_{leak} \quad (3.19)$$

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q \quad (3.20)$$



Şekil 3.5 Li Rinzel modelinin şematik gösterimi (Nadkarini 2005).

Denklem (3.20)'de q , aktive edilmiş IP_3 reseptörlerinin oranıdır. Astrositin ER hücresi boyunca kalsiyumun oluşturduğu üç akış Denklem (3.21-3.23)'de verilmiştir.

$$J_{channel} = c_1 v_1 m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (3.21)$$

$$J_{pump} = \frac{v_3 [Ca^{2+}]^2}{k_3^2 + [Ca^{2+}]^2} \quad (3.22)$$

$$J_{leak} = c_1 v_2 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}) \quad (3.23)$$

$$m_\infty = \frac{[IP_3]}{[IP_3] + d_1} \quad (3.24)$$

$$n_\infty = \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + d_5} \quad (3.25)$$

$$\alpha_q = a_2 d_2 \frac{[IP3]+d_1}{[IP3]+d_3} \quad (3.26)$$

$$\beta_q = a_2 [Ca^{2+}] \quad (3.27)$$

Denklem (3.21) 'deki $J_{channel}$, ER'den IP3R kanalları aracılığıyla hücre içi boşluğa olan kalsiyum akışını belirtir ve pozitif bir geribeslemedir. Denklem (3.24-3.27) 'deki ilgili parametrelerin hesaplanmasıyla elde edilen değerler kullanılır. Denklem (3.22) 'deki J_{pump} , hücre içi boşluktan ER'ye pompalanan kalsiyumdur ve Denklem (3.23) 'teki J_{leak} , ER'den (yüksek Ca^{2+} konsantrasyonundan) hücre içi boşluğa (düşük Ca^{2+} konsantrasyon) olan sızıntıdır. Li-Rinzel astrositik kalsiyum dinamiği modelinde yer alan parametrelerin değerleri Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Li-Rinzel Model parametreleri.

c_1	0,190
v_1	6 / s
v_2	0,11 / s
v_3	0,9 ($\mu\text{M} / \text{s}$)
k_3	0,06 μM
d_1	0,1 μM
d_2	1,050 μM
d_3	0,8 μM
d_5	0,08 μM
a_2	0,3 / μMs

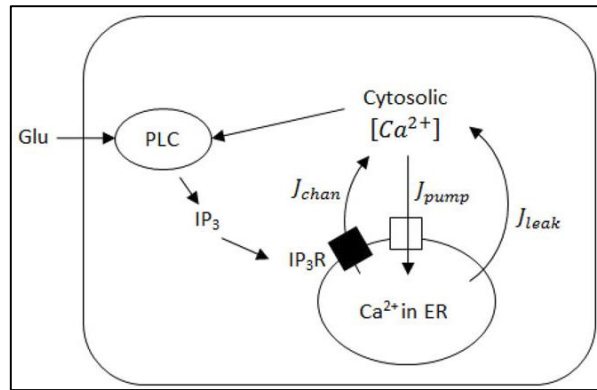
Hücre içindeki Ca^{2+} konsantrasyonu $c_0 = 2 \mu\text{M}$ ile $[Ca^{2+}]_{ER} = (c_0 - [Ca^{2+}])/c_1$ kısıtı altında sağlanır. Bu basitleştirilmiş modeldeki, $[Ca^{2+}]$ konsantrasyonu, elektriksel olarak uyarılabilir Hodgkin-Huxley modelindeki zar potansiyelini andırır. Ca^{2+} akışkanları için itici kuvvet, $([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER})$ konsantrasyon gradyanıdır. Hodgkin-Huxley denklemindeki iyonik akımlar için itici kuvvet, gerilim gradyanıdır. Denklem 3.20-3.27'de astrositlerin uyarılmasının, hücre içi astrositik Ca^{2+} sinyallerini tetiklediğini tahmin eder. Bu tahmin literatürde, in vitro (Cornell-Bell 1990) ve in vivo olarak iyi tanımlanmıştır (Bezzi vd. 1998).

Modelde, astrositlerdeki IP3 konsantrasyonu nöral ateşleme ile kontrol edilir ve böylece başka bir dinamik değişken olur. Bir aksiyon potansiyeli nöronun akson ucuna ulaştığında, sinaptik yarığa bir nörotransmitter (örneğin; glutamat (Glu)) salgılar. Serbest bırakılan nörotransmitter,

postsinaptik ucuna veya nöronun etrafındaki astrosit zarına gömülmüş metabotropik Glutamat reseptörlerine (mGluRs) bağlanır. Glu'nun astrosit üzerine bağlanması, aşağıda zamanla değişim eşitliği verilen ikinci mesajcı inositol trisfosfat (IP3) üretimini ile sona eren bir dizi reaksiyon başlatır (Nadkarini 2004, Cornell-Bell 1990, De young Keizer 1992). Şekil 3.6 ile mGluR'a glutamat gelmesi ile başlayan reaksiyon dizisi şematik olarak gösterilmiştir. Nadkarini ve Jung (2003) tarafından eklenen IP_3 'ün zamanla değişimini ifade eden denklem aşağıda verilmiştir.

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{IP_3}} ([IP_3]^* - [IP_3]) + r_{IP_3} \Theta(v - 50mV) \quad (3.28)$$

Burada $[IP_3]^* = 160$ nM, IP_3 'ün denge konsantrasyonunu gösterir ve $\tau_{IP_3} = 0,00014$ ms⁻¹, IP_3 'ün bozulma zaman sabitini temsil eder Wang (1995)'in deneysel çalışmalarından elde edilmiştir. r_{IP_3} , nöron tarafından yayılan aksiyon potansiyellerine karşı üretilen IP_3 miktarını ifade eden bir terimdir. Denklem 3.13'te ikinci kısım IP_3 üretimini temsil eder. Nöronların membran potansiyeli $\Theta(x)$ Heaviside fonksiyonuna göre $V = 50$ mV ateşleme eşliğinden daha büyük olduğunda üretim aktive edilir. Nöron her ateşlediğinde boşluktaki glutamat konsantrasyonu 2nM'a yükselir ama hızlıca birkaç nanosaniyede 200 nM'a düşer ve en az 2 ms bu değerde kalır (Clements 1996). Üretilen IP_3 , astrositin ER'nin membranı üzerinde bulunan kalsiyum kanalları olan IP_3 reseptörlerine (IPR'ler) yapışır. IP_3 IPR'lere bağlandığında, kanal açılır ve ER'den astrositin hücre içi boşluğuna kalsiyumun salınmasına izin verir. Denklem 3.28, nörondan astrositlere olan kuplajı tamamen tanımlar.



Şekil 3.6 Metabotropik Glutamat reseptörlerine Glutamat gelmesi ile IP_3 ve Ca^{2+} üretimi (Chan vd. 2017).

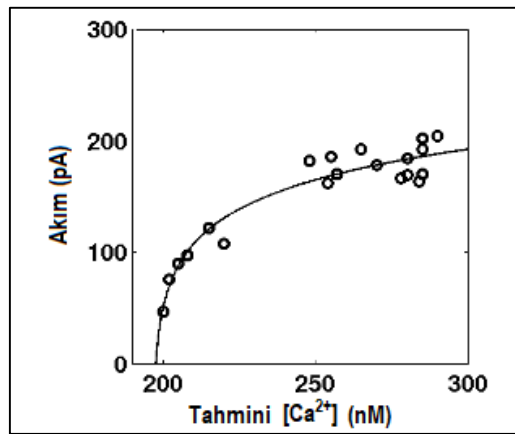
3.3 NÖRON-ASTROSİT ETKİLEŞİMİ

3.3.1 Astrositin H-H Nöron ile Etkileşiminin Modellenmesi: Model-1

H-H nöron dinamikleri üzerinde astrosit etkisini incelemek için Denklem (3.29) kullanılmıştır. (Nadkarini ve Jung 2004). Model-1 olarak adlandırılan bu modelde Ca^{2+} konsantrasyonunun miktarına bağlı olarak oluşan I_{astro} kullanılmıştır.

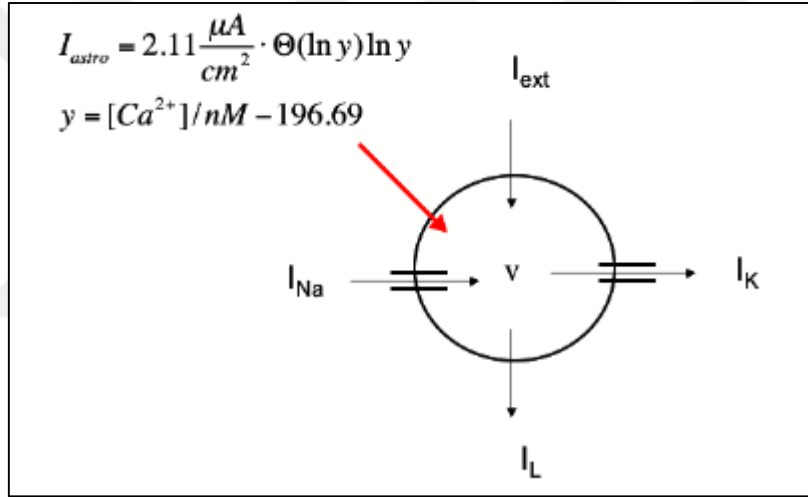
$$C_m \frac{dv}{dt} = -g_k n^4 (v - v_K) - g_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - g_l (v - v_l) + I_{ext} + I_{astro} \quad (3.29)$$

Astrositle birleşmiş H-H nöronunun zar potansiyelinin zamanla değişiminde Na^+ K^+ ve kaçak iyon kanaalından kaynaklanan akımlar bir önceki bölümde tanımlanan değerleri kullanılarak elde edilirken. I_{ext} enjekte edilen sinaptik akımı temsil etmektedir. Zar potansiyeline etki eden akımlara sodyum potasyum ve kaçak akımların yanı sıra astrosit tarafından oluşan akım da eklenmiştir. Astrositik etkiyi dâhil etmek için astrositik ortamdaki Ca^{2+} konsantrasyonunu bitişik nöronlardaki ek yavaş sinaptik iç akımlarla ilişkilendiren deneysel veriler kullanılmıştır (Parpura ve Haydaon 2000, Nadkarni 2003). Kayıtlar mikro astrosit adalarında yetişen tek bir nörondan yapılmıştır ve Şekil 3.7 'de astrositik Ca^{2+} konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak bir iç akım I_{astro} elde edilmiştir. Sinaptik aktivite ile uyarılan astrositlerden salınan glutamat, sıklıkla NMDAR'a bağlı yavaş içeri doğru akım (SIC) olarak adlandırılan ekstrasinaptik N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) bağımlı akımları aktive edebilir. Modelleme çalışmalarında, SIC, Nadkarni ve Jung (2003) tarafından sunulan I_{astro} olarak modellenmiştir.



Şekil 3.7 Nöronda astrositik kalsiyum ve toplam iç akımın eşzamanlı kayıtları açık daireler tarafından gösterilirken, uydurulan eğri, düz bir çizgi olarak gösterilir (Nadkarini 2003).

SIC, postsinaptik membran potansiyelini geçici olarak yükseltir, böylece presinaptik nörotransmitter salımına tepki olarak daha yoğun postsinaptik ateşleme periyodunu indükler. Bu şekilde astrosit bağlı olduğu nöral ağın dinamiklerini potansiyel olarak modüle edebilir. I_{astro} , nöral ateşlemeye yanıt olarak astrosit tarafından üretilen geri besleme akımını gösterir. Sinaptik iletim sırasında, düşük kapasiteye sahip sinapslarda, nörotransmitteri serbest bırakmak için çok olasılıklı salınım mekanizmalarından kaynaklanan hatalar oluşur (Bezzi 2004). Böyle bir olasılık mekanizmasını hesaba katmak için, I_{astro} 'yu $[0,1]$ aralığında değerler alan sabit bir bağlanma katsayısı γ ile çarpıyoruz. $\gamma = 0$ olduğunda, astrositin etkisi devre dışıdır (astrositsiz durum). I_{astro} , astrosit içindeki Ca^{2+} miktarı ile belirlenmiştir ve Denklem (3.15) ve Denklem (3.16) ile modellenmiştir (Araque ve Parpura 1998, Nadkarini ve Jung 2004).



Şekil 3.8 H-H nöronunun şematik diyagramı, I_{astro} , astrositlerden nöronlara eşleşmeyi tanımlar.

$$I_{astro} = 2,11\Theta(\ln y)\ln y \quad \mu A/cm^2 \quad (3.30)$$

$$y = [Ca^{2+}] - 196,69 \quad (3.31)$$

Denklem 3.30'daki Θ heaviside fonksiyonudur. Birim basamak fonksiyonu olarak da adlandırılır. $[Ca^{2+}]$, astrositin hücre içi boşluğunda kalsiyum konsantrasyonunu temsil eder. Ca^{2+} konsantrasyonu 196,69 nM eşik değerini geçtiğinde astrosit akımı oluşmaktadır. Bu astrosit tarafından oluşan ve H-H nörona etki eden I_{astro} şekil 3.8 'de diğer akımlarla birlikte görülmektedir.

3.3.2 Astrositin H-H Nöron ile Etkileşiminin Modellenmesi: Model-2

Astrositte oluşan akımı ifade etmek için yapılan bir başka modelleme ise astrositik glutamat (AG) miktarı kullanılarak yapılmaktadır (Postnov vd. 2009, Amiri vd. 2012). İlk modelde olduğu gibi yine burada da Ca^{2+} konsantrasyonunun miktarına bağlı olarak astrositik Glutamat oluşumu modellenmiştir. Oluşan astrositik glutamat sonucu I_{astro} hesaplanmıştır.

$$I_{astro} = \lambda[AGlu]_0 \quad (3.32)$$

Denklem 3.32'de $\lambda = 2,11 \mu Acm^{-2} \mu M^{-1}$ 'dir ve nörondaki NMDA reseptörlerinin uyarılma seviyesini belirtir. $[AGlu]_0$ ise ekstraselüler AG konsantrasyonunu ifade eder. Astrositik IP3 ile astrositik glutamat değişimin benzerlik gösterdiği deneysel çalışmalarla görülmüştür. IP3 değişiminin tetikleyici gücü nöronun gerilim sinyalindeki değişim iken, AG'de Ca^{2+} miktarındaki değişim olmuştur. IP3 dinamiklerinin değişim kalıbı kullanılarak (Li vd. 2016) tarafından AG dinamikleri oluşturulmuştur.

$$\frac{d[AGlu]_0}{dt} = \frac{([AGlu]^* - [AGlu]_0)}{\tau_{aglu}} + r_{aglu} \Theta([Ca^{2+}] - 0,2 \mu M) \quad (3.33)$$

Denklem 3.33'ün birinci bölümü AG'nin $1 / \tau_{aglu}$ oranında azalmasını ifade ederken, $[AGlu]^*$ denge konsantrasyonunu belirtmektedir. Denklem ikinci bölümü Ca^{2+} miktarı $0,2 \mu M$ ' den fazla olduğunda aktif hale geçmektedir ve $r_{aglu} = 1 \mu Ms^{-1}$ olarak alınmıştır. Deneysel sonuçlar, astrositlerin hücre dışı AG (Tian 2005, Fellin ve Haydon 2005, Carmignoto ve Fellin 2006) birikimi yoluyla epilepsinin altında nöral depolarizasyona katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Ayrıca, disfonksiyonel astrositik taşıyıcılardan kaynaklanan anormal bir AG davranışı AG birikimini hızlandırabileceği bildirilmiştir. (Hubbard vd. 2016) Denklem (3.33)'de, yüksek $[AGlu]^*$ veya uzun azalma zamanı sabiti (τ_{aglu}) anormal bir AG alım durumunun tipik özellikleri olabilir.

3.3.3 Kalsiyum Kanallarına Bağlı Olarak Stokastik Astrositte Model

Birçok hücre tipinde olduğu gibi, astrosit içindeki kalsiyum salınımları düzenli olarak meydana gelmez ve stokastik süreçlerden kuvvetli bir şekilde etkilenmektedir (Marchant ve Parker 2001, Flacke 2003). Kalsiyum kanallarının (IPR'ler) rastgele açılması ve kapanması, kalsiyum

osilasyonlarında düzensizliğe neden olan en önemli stokastik süreç kaynaklarından biridir. Bu stokastik etkiyi incelemek için, sıfır ortalama bir Gauss beyaz gürültüsü $\zeta_q(t)$ Denklem (3.20)'ye ekleyerek Denklem (3.34) elde edilir (Shuai ve Jung 2002).

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q + \zeta_q(t) \quad (3.34)$$

$$\langle \zeta_q(t)\zeta_q(t') \rangle = \frac{\alpha_q(1-q) + \beta_q q}{N} \delta(t - t') \quad (3.35)$$

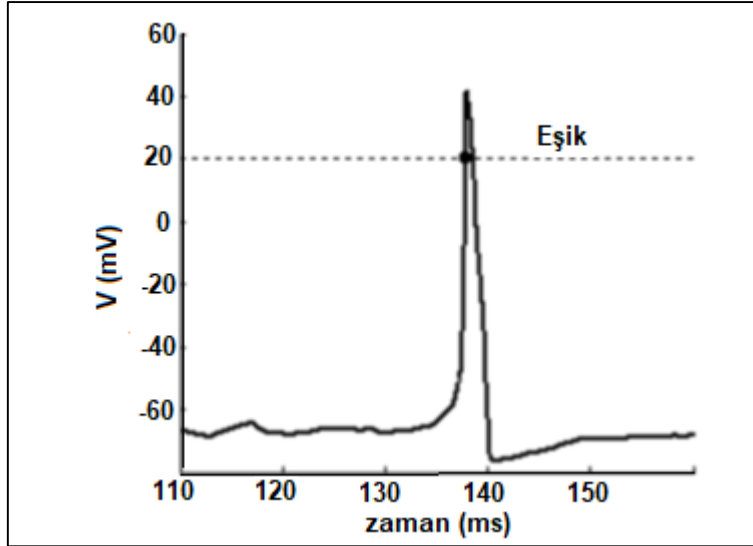
Denklem (3.35)'teki N , kalsiyum kanal sayısını gösterir. N ne kadar yüksek olursa, stokastik etki o kadar düşük olmaktadır.

3.4 YÖNTEMLER

Astrositle birlikte oluşturulan nöron modeli ile yapılan simulasyon çalışmalarda aşağıda verilen sinyal işleme teknikleri kullanılmıştır.

3.4.1 Spayk Üretim Zamanlarının Tespiti

Spayk üretim zamanlarının tespiti için membran potansiyelinin sabit bir eşik seviyesini (V_{th}) pozitif eğimle geçtiği zamanlar kaydedilmiştir. Ateşleme anında membran potansiyeli hızlı bir şekilde yükseldiğinden eşik değerinin seçimi sonuçları çok fazla değiştirmemektedir (Schmid et al. 2004). Ancak burada elde edilen sonuçları önceki çalışmalarla karşılaştırabilmek için eşik değer 20 mV olarak alınmıştır (Pankratova et al. 2005, Özer and Graham 2008, Uzun and Özer 2013, Uzuntarla vd. 2013). Tek bir nöronun membran potansiyelinden ateşleme zamanlamalarının tespit edilişi şekil 3.9' de gösterilmiştir



Şekil 3.9 Spayk Üretim Zamanları Tespiti.

3.4.2 Ateşleme Hızının Hesaplanması

Spayk üretim zamanlamalarını kaydettikten sonra, sayılan spayklar (N_{Spikes}), denklem 3.36 kullanılarak T saniyelik simülasyon zamanına bölünerek bir nöronun ateşleme hızı elde edilmiştir.

$$FR = \frac{N_{Spikes}}{T} \quad (3.36)$$

Ateşleme oranının birimi Hertz'dir (Hz). N tekrar ile oluşan ortalama ateşleme hızı ise denklem 3.37'de verilmiştir.

$$\langle mFR \rangle = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N FR_j \quad (3.37)$$

3.4.3 Fourier Katsayıları Metodu

Nöronların periyodik uyarımı, sinir sisteminin bilgi işleme yeteneği ve altında yatan mekanizmaları hücresel düzeyde araştırmak için etkili bir yöntemdir (Hooper 1998, Szücs 2001). Modele uygulanan eşik altı sinüs işaretinin hücre zar potansiyeline bir yansımasının bir ölçüsü olarak Fourier seri katsayı olan Q faktörü kullanılmıştır. Q faktörünün büyük olması nörona uygulanan zayıf işaretin çıkışa iyi bir şekilde iletilmiş olduğunu göstermektedir. Zayıf sinyalin

w değeri için Q değeri Denklem (3.38) a,b ve c’de verilerek aşağıdaki gibi hesaplanmıştır (Press 1995, Yılmaz ve Özer 2015).

$$Q_{sin} = \frac{w}{2n\pi} \int_0^{2n\pi} 2V(t) \sin(wt) dt \quad (3.38a)$$

$$Q_{cos} = \frac{w}{2n\pi} \int_0^{2n\pi} 2V(t) \cos(wt) dt \quad (3.38b)$$

$$Q = \sqrt{Q_{sin}^2 + Q_{cos}^2} \quad (3.38c)$$

Denklemlerde $V(t)$ zar potansiyelini göstermektedir. Bu tez çalışmasında zayıf sinyalinin 5000 periyodu boyunca Fourier katsayıları hesaplanmıştır.

3.4.4 Histogramların Hesaplanması

Bölüm 5’te astrositin H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansını nasıl arttırdığını açıklamak için, astrositin varlığında ve yokluğunda 10000 adet spayklar arası zamandan (ISI) hesaplanan spayklar arası zamanın histogramları (ISIH’ler) elde edilmiştir. Histogram grafiklerini elde etmek için spayklar arası zaman değerlerinin maksimum ve minimumları arası 1ms eşit aralığa ayrılarak her bir aralıkta oluşan spayk sayısı bulunmuştur. Son olarak elde edilen değerler toplam spayklar arası zaman sayısına (10000) bölünerek normalize edilmiştir (Yılmaz 2012).

BÖLÜM 4

KALSİYUM (Ca^{2+}) DALGALANMALARININ NÖRONUN ATEŞLEME DİNAMİKLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

4.1 NÖRONLARIN ASTROSİTTE Ca^{2+} CEVABINI UYARMASI

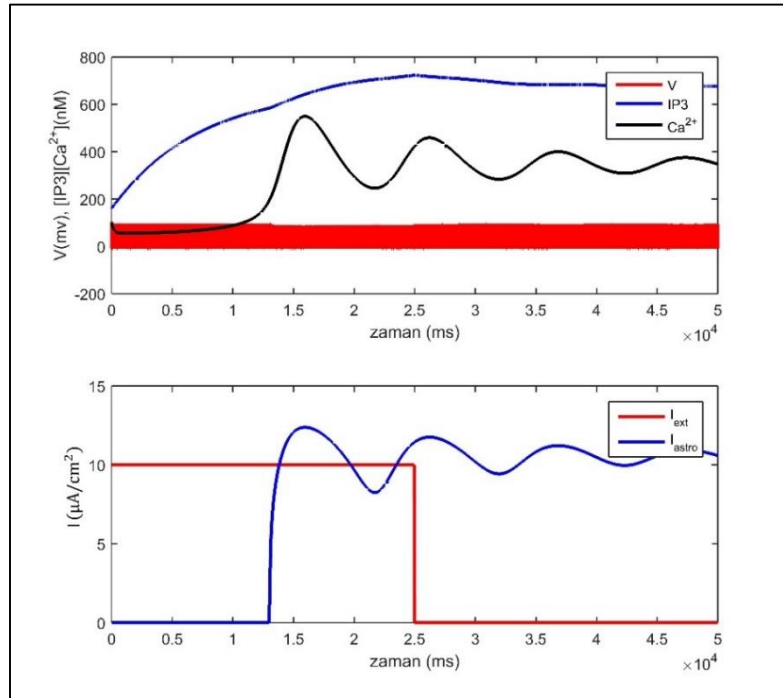
Astrositler aksiyon potansiyelleri oluşturmaz, yani astrositler elektrikle uyarılamazlar. Bunun yerine astrositler, sinaptik yarıktaki nörotransmitter salınımını ilk olarak IP3 vasıtasıyla cevaplarlar. Sonuç olarak, IP3 konsantrasyonunun yükselmesi endoplazmik retikulumdan (ER) Ca^{2+} salınımını indükler ve daha sonra IP3'e bağlı Ca^{2+} yükselmesine bağlı olarak daha fazla Ca^{2+} salınır. Belli bir eşğin üzerindeki Ca^{2+} yükselmesi, glial vericilerin salınmasını tetikler ve bu da nöronların dinamiklerini etkiler.

Bu bölümde astrosit hücresinden kaynaklanan Ca^{2+} dalgalanmalarının Hodgkin-Huxley nöronunun spayk üretme davranışı üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Şekil 3.4'te değinilen H-H nöronunun çatallanma analizindeki nörona ateşleme salınımlarının başladığı aralığı tespit edebilmek için benzetimlerde nöron 0 - 10 $\mu\text{A} / \text{cm}^2$ arasında değişen doğru bir akımla uyarılarak farklı IP3 üretim hızı ($r_{IP3} = 0,1 - 1\mu\text{M} / \text{s}$) değerleri için, nöron zar potansiyeli (V), kalsiyum iyon konsantrasyon ($[\text{Ca}^{2+}]$) değişimi ve üretilen IP3 miktarının zamana bağlı olarak incelenmiştir. Böylece astrositteki temel parametrelerin (IP3 üretim hızı (r_{IP3}), IP3 Bozulma Zaman Sabiti (τ_{IP3}), Astrosidik Glutamat (AG) ve Glutamat Azalma Zaman Sabiti (τ_{aglu}) etkileri araştırılmıştır.

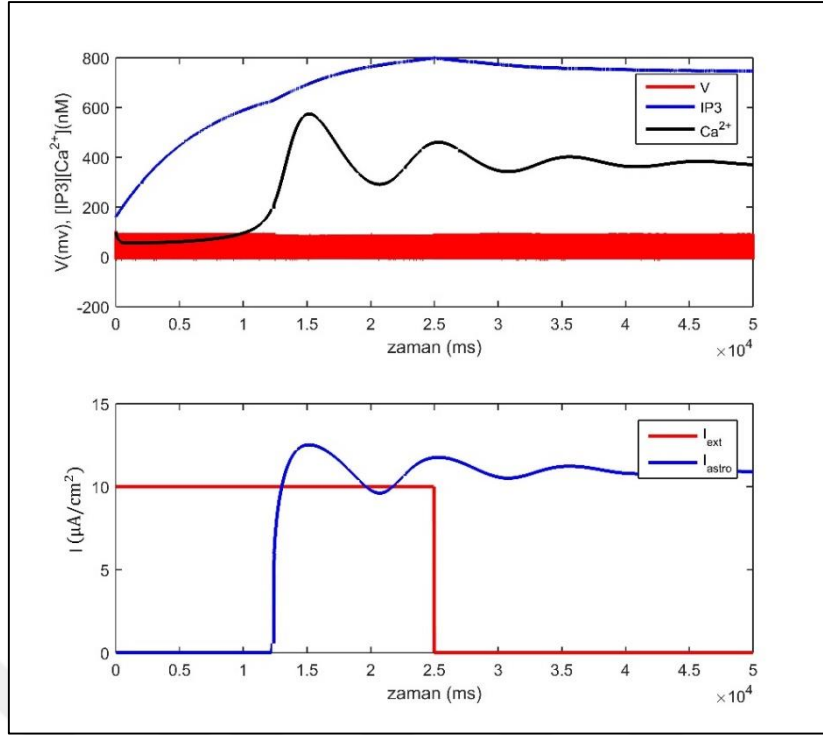
4.1.1 IP3 Üretim Hızının (r_{IP3}) Etkisi

IP3 üretim hızı r_{IP3} 'nin, astrositlerdeki mGluRs'un uyarılması ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. MGluR'lerin aşırı uyarılmasının nöronlarda nöbet benzeri salınımları kolaylaştırdığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (Nadkarini ve Jung 2003, Tang vd. 2013). Bu bilgiden yola çıkarak çalışmamızda astrositli H-H nöron deterministik durumdayken, dış uyartım olarak uygulanan

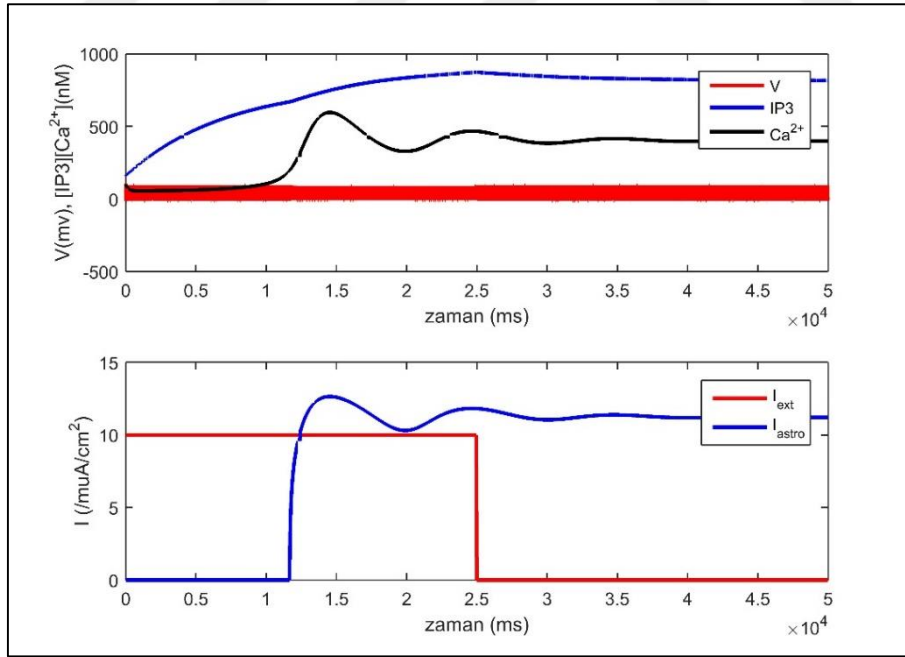
$I_{ext} = 0 - 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ aralığında birer artırılarak, IP3 üretim hızı r_{IP3} [0 - 1] aralığında 0,1 adımlarla uygulanarak; ateşleme, Ca^{2+} ve IP3 konsantrasyon değişimi ve oluşan astrosit akımı incelenmiştir. HH 'deki zar potansiyelin oluşma süresi ms'lerle ifade edilirken Astrositte Ca^{2+} salınımları saniyeler sonunda sönmülenebilmekte olduğu bilindiğinden dolayı, astrosit akımının etkin hale geçebilmesi için başlangıçta ilk 25 sn boyunca modele $10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ dış uyartım verilmiştir. Bu uyartıma karşılık deterministik H-H nöronunun cevabı periyodik olarak üretilen spayk dizisidir. 25 sn'den sonra uyartım $0 - 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ aralığında değiştirilerek incelemeler yapılmıştır. Sırasıyla mGluRs'in normal, ara ve artırılmış uyartım seviyesini temsil etmek için r_{IP3} etkisi gösterilmiştir. r_{IP3} değeri 0,8, 0,9, 1 $\mu\text{M} / \text{s}$ için 25. sn'den sonra dış uyartım ne olursa olsun, hatta tamamen sıfırlansa dahi, model ateşlemeye devam etmektedir. Bu duruma ait, ateşleme, Ca^{2+} ve IP3 konsantrasyon değişimi ve oluşan astrosit akımı grafikleri Şekil (4.1 - 4.3)'te verilmiştir. Grafiklerde görüldüğü gibi Ca^{2+} konsantrasyonu 196,69 nM seviyesini aştıktan sonra astrositte akım oluşmuştur. 25. sn'de dış uyartım sıfırlandığında, modele etki eden astrosit akımı sayesinde nöronda ateşleme devam etmiştir. 25. sn'den sonra değiştirilen uyartım akımı $I_{ext} = 0 - 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ aralığında birer artırıldığında da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Yani r_{IP3} yeterince yüksek bir değer olduğunda astrosit ile nöron arasındaki bağlantı daha kuvvetli olup, belirli bir doyuma ulaşan Ca^{2+} konsantrasyonu sayesinde oluşan astrosit akımı ile nöronun uyartımı devam etmekte ve ateşlemeyi sürdürmektedir.



Şekil 4.1 $r_{IP3} = 0,8 \mu\text{M} / \text{s}$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, I_{astro} değişimi.



Şekil 4.2 $r_{IP3} = ,9 \mu\text{M} / \text{s}$ ve 25 sn boyunca $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, 25 sn sonra $I_{\text{ext}} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için V , Ca^{2+} , IP3 , I_{astro} değişimi.

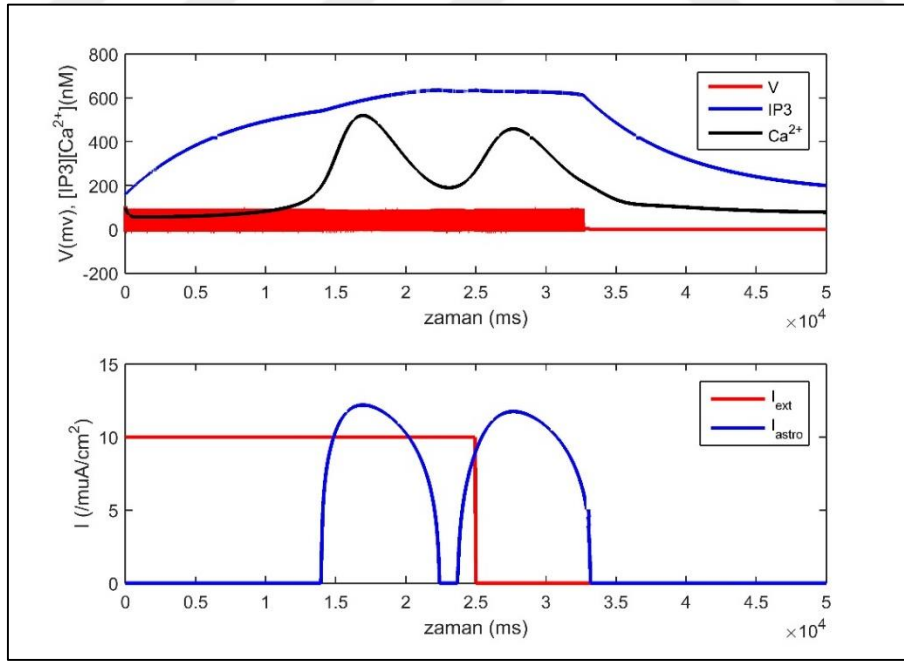


Şekil 4.3 $r_{IP3} = 1 \mu\text{M} / \text{s}$ ve 25 sn boyunca $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, 25 sn sonra $I_{\text{ext}} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için V , Ca^{2+} , IP3 , I_{astro} değişimi.

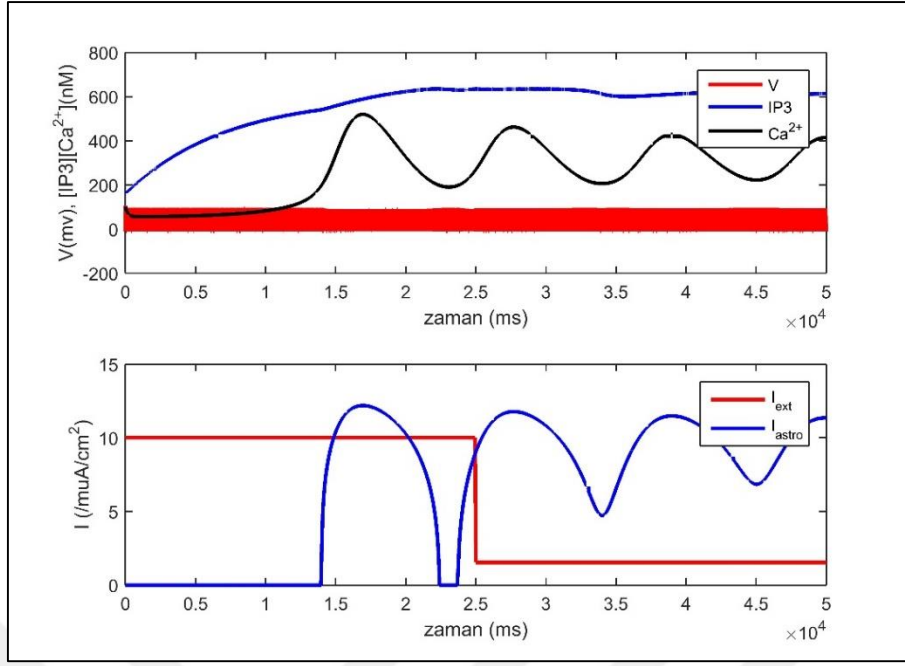
Şekil 4.4' te ise $r_{IP3} = 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ değeri için $[\text{Ca}^{2+}]$ değişimi, IP3 üretim miktarı ve hücre zar gerilimi zamana bağlı verilmiştir. Daha önceden olduğu gibi nöron 25s boyunca $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A} /$

cm² lik bir eşik üstü akım ile uyarılmış, astrositte kalsiyum dalgalanmalarının oluşması tetiklenmiştir. IP₃ üretim hızının artmasından dolayı astrositte [Ca²⁺] dalgalanmaları meydana gelmiş olup bu etkiden nörona geri besleme olarak yansıyan I_{astro} akımı oluşmuştur. Nöron dış uyartım kesilinceye kadar (25 s boyunca) hem I_{ext} hem de I_{astro} 'nun etkisi altında ateşlemeye devam etmiş, 25.saniyede I_{ext} akımının kesilmesine rağmen astrositte devam eden yeterli [Ca²⁺] dalgalanmaları neticesinde bir süre daha spayk üretmeye devam etmiştir. Daha sonra ise IP₃ miktarının azalmasına bağlı olarak [Ca²⁺] osilasyonları sonlanmış ve I_{astro} akımı sıfırlanmıştır. Bu durumda herhangi bir uyartıma maruz kalmayan nöron dinlenme durumuna geçerek spayk üretmeyi durdurmuştur.

Daha sonra $r_{IP_3} = 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ değeri için 25. sn'den sonra uygulanacak dış uyartım akım değerleri $[0 - 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2]$ aralığında incelendiğinde eşik değer olarak $I_{ext} = 1,54 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ değeri tespit edilmiştir. $I_{ext} > 1,54 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ 'den sonraki akım değerlerinde ateşleme gerçekleşebilmektedir. Şekil 4.5'te ise 25. sn'den sonra uyartım akımı $I_{ext} = 1,54 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için zar potansiyeli (V), kalsiyum iyon konsantrasyon ($[\text{Ca}^{2+}]$) değişimi ve üretilen IP₃ miktarı verilmiştir.



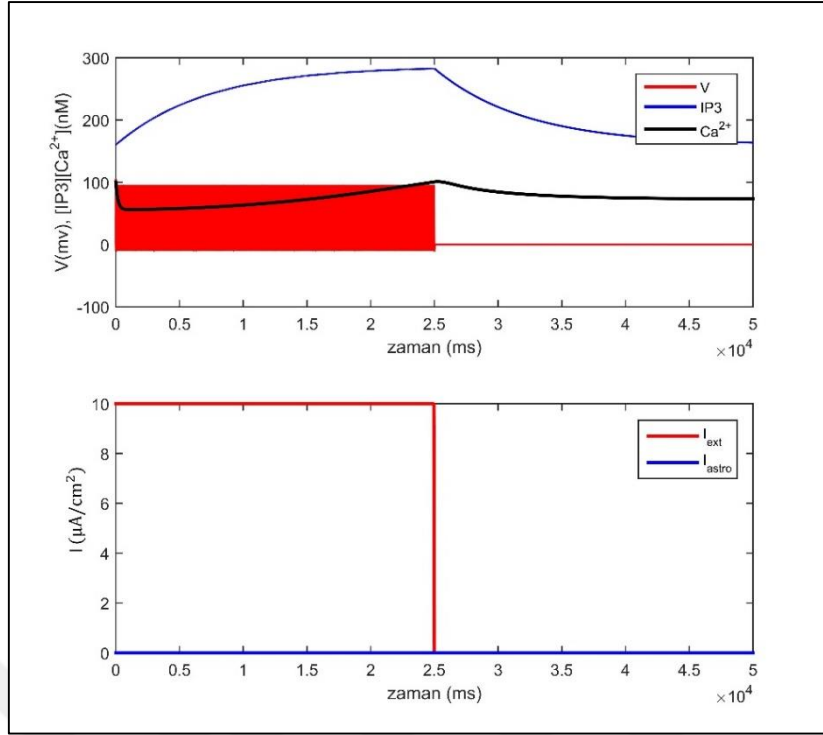
Şekil 4.4 $r_{IP_3} = 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için V , Ca^{2+} , IP₃, I_{astro} değişimi.



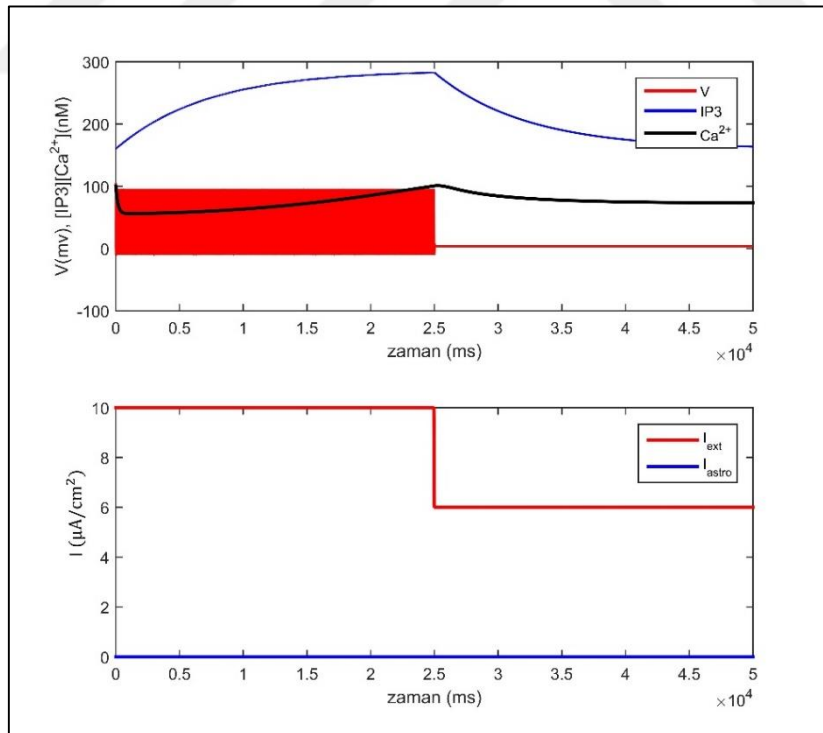
Şekil 4.5 $r_{IP3} = 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ ve 25 sn boyunca $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, 25 sn sonra $I_{\text{ext}} = 1,54 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için V, Ca^{2+} , IP3, I_{astro} değişimi.

$r_{IP3} < 0,4 \mu\text{M} / \text{s}$ durumlarında IP3 üretim hızı oldukça yavaş olduğu için ilk 25 sn'deki uyartım ile Ca^{2+} konsantrasyonu eşik değeri geçemediğinden dolayı astrosit akımı oluşmamış ve 25. sn'den sonra uyartım akımı $I_{\text{ext}} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ yapıldığında nörondaki ateşleme kesilmiştir.

Şekil 4.6'nın üst panelinde $r_{IP3} = 0,2 \mu\text{M} / \text{s}$ değeri için $[\text{Ca}^{2+}]$ değişimi, IP3 üretim miktarı ve hücre zar gerilimi verilmiştir. İlk olarak nöronun eşik üstü uyartıma tepkisi olarak periyodik spayk ürettiği ve astrositte IP3 üretiminin arttığı, ancak yeterince IP3 üretilmediği için $[\text{Ca}^{2+}]$ dalgalanmalarının meydana gelmediği görülmektedir. Uyartımın kesilmesi ile birlikte (25 s den sonra) IP3 ve Ca^{2+} konsantrasyonları azalarak nöron spayk üretmeyi kesmiştir. Şekil 4.6'nın alt panelinde ise I_{astro} akımının zamana bağlı değişimi görülmektedir. Astrositte yeterli $[\text{Ca}^{2+}]$ dalgalanması oluşmadığı için I_{astro} akımı meydana gelmemiştir.

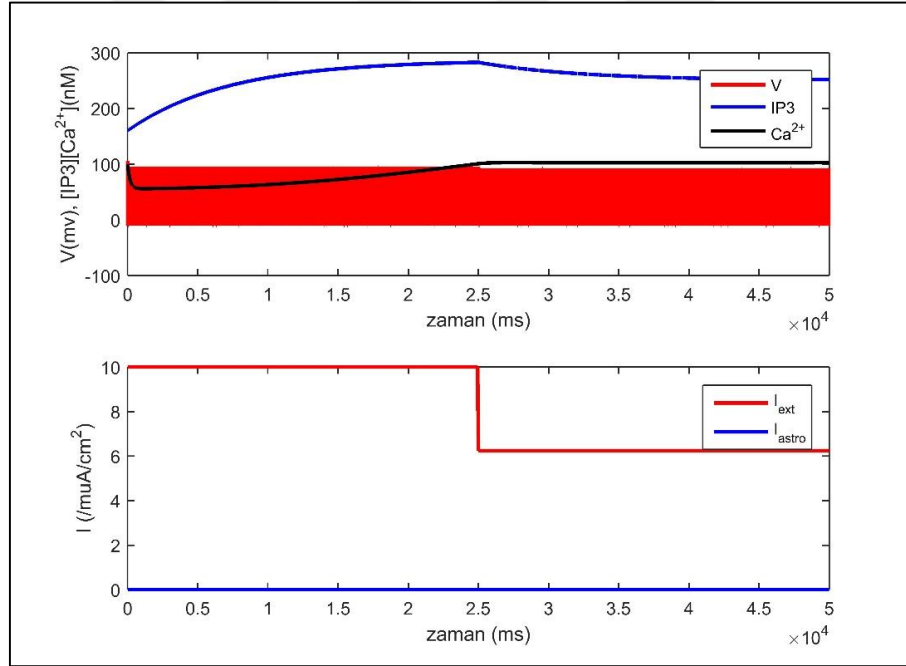


Şekil 4.6 $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu A / cm^2$ için V , Ca^{2+} , $IP3$, I_{astro} değişimi.



Şekil 4.7 $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 6 \mu A / cm^2$ için V , Ca^{2+} , $IP3$, I_{astro} değişimi.

verilmiştir. IP3 üretim miktarı oldukça düşük olduğundan Ca^{2+} yeterli seviyeye çıkamadığı için astrosit akımı oluşmamış dolayısıyla nöronda ateşleme kesilmiştir. Nöronun ateşlemeye devam Şekil 4.7’de $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ için uyartım akımının $I_{ext} = 6 \mu A / cm^2$ yapıldığı durumda zar potansiyeli (V), kalsiyum iyon konsantrasyon ($[Ca^{2+}]$) değişimi ve üretilen IP3 miktarı edebilmesi için $I_{ext} = 6,24 \mu A / cm^2$ eşik değeri tespit edilmiştir. Bu eşik değeri Şekil (3.4)’teki H-H nöronun çatallanma analizinde belirtilen kararlı-duruma geçme noktasına ($I_{ext} = 6,22 \mu A / cm^2$) çok yakın bir değer olmuştur. Şekil 4.8’de $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ durumu için bulunan eşik akımında ($I_{ext} = 6,24 \mu A / cm^2$) oluşan zar potansiyeli (V), kalsiyum iyon konsantrasyon ($[Ca^{2+}]$) değişimi ve üretilen IP3 miktarı verilmiştir. 25. sn’de dış uyartım akımının eşik değerinde olması sebebiyle aksiyon potansiyeli üretilmeye devam etmiştir. Ancak burada oluşan aksiyon potansiyelleri astrositten etkilenmemiştir. Çünkü IP3 üretim hızı düşük olduğu için yeterli miktarda IP3 üretilenmemiş ve Ca^{2+} konsantrasyonu 200 nM ’in altında kalmıştır, dolayısıyla astrosit akımı oluşmamıştır.



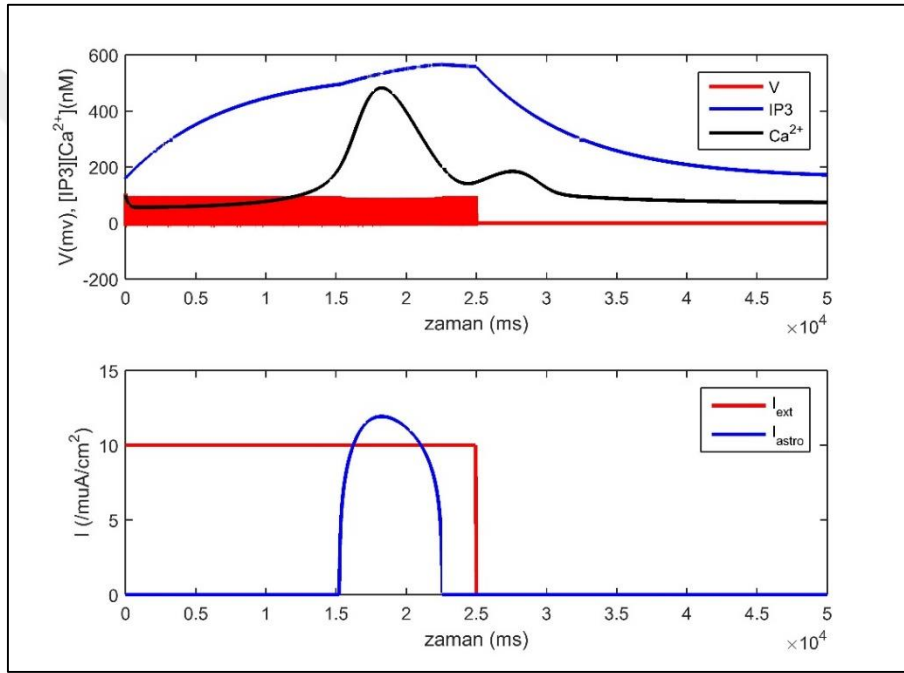
Şekil 4.8 $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 6,24 \mu A / cm^2$ için V , Ca^{2+} , IP3, I_{astro} değişimi.

4.1.2 IP3 Bozulma Zaman Sabiti (τ_{IP3}) Etkisi

Astrosit tarafından üretilen IP3’ün hücre içerisindeki ortalama yaşam ömrünü veren, IP3 bozulma zaman sabiti (τ_{IP3}) sistem dinamiklerinde astrositte üretilen IP3 miktarını kontrol

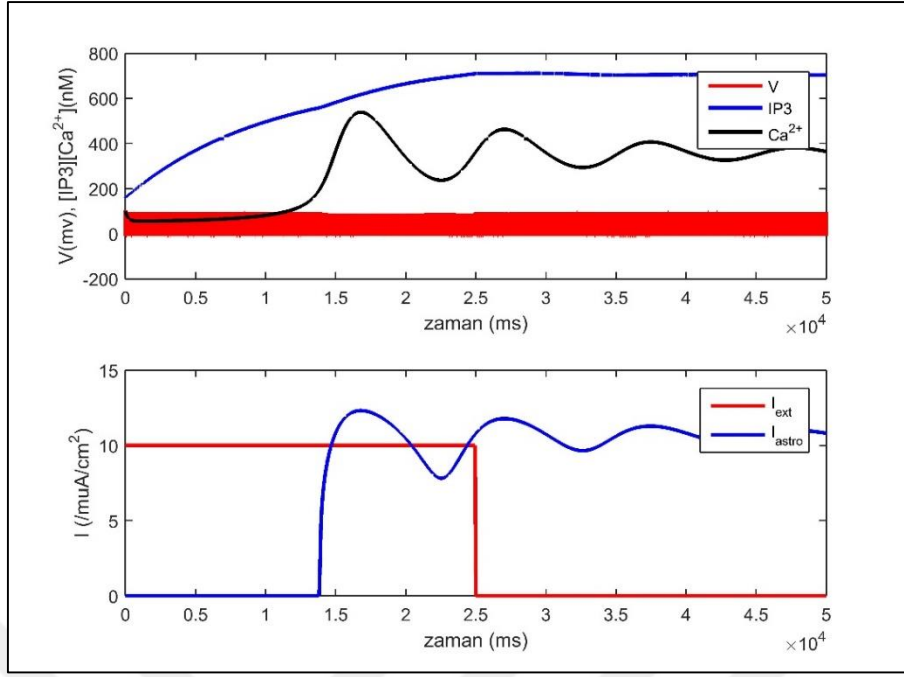
ettiği için önemli bir parametredir. Üretilen IP3 hücre içerisinde yaklaşık 7 - 11 saniye aralığında kaldığı deneysel çalışmalar ile tespit edilmiştir (Wang 1995).

Yapılan bu çalışmada τ_{IP3} değişiminin $[Ca^{2+}]$ osilasyonlarına etkileri ele alınmıştır. $r_{IP3} = 0,6 \mu M / s$ ve $\tau_{IP3} = 0,00014 ms^{-1}$ ve $\tau_{IP3} = 0,0001 ms^{-1}$ değerleri kullanılmıştır. Nöron başlangıçta 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$ 'lik akım ile uyarılmıştır. Uyarım 25. saniyede kesilerek $[Ca^{2+}]$ değişimi, IP3 üretim miktarı ve hücre zar geriliminin zamana bağlı değişimi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde Şekil 4.9'da ($\tau_{IP3} = 0,000140 ms^{-1}$ iken) uyarım kesilmesinden sonra nöron aksiyon potansiyeli üretimini durdurmuştur.



Şekil 4.9 $r_{IP3} = 0,6 \mu M / s$ $\tau_{IP3} = 0,00014 ms^{-1}$ ve 25 sn boyunca $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$, 25 sn sonra $I_{ext} = 0 \mu A / cm^2$ için V , Ca^{2+} , $IP3$, I_{astro} 'nun değişimi.

$1 / \tau_{IP3}$ 'ten 7ms'lik yıkım süresinde hücre içindeki IP3 azalma süresi biraz daha arttırılıp 10 ms yapıлып, Şekil 4.10'da $\tau_{IP3} = 0,0001 ms^{-1}$ seçilmesi durumunda uyarım kesilse bile spayk üretmeye devam etmiştir. Bu durum şöyle açıklanabilir: hücre içerisinde yıkım süresi uzayan IP3 daha kolay birikerek astrositde kalsiyum dalgalanmalarını meydana getirebilecek düzeylere ulaşmıştır.



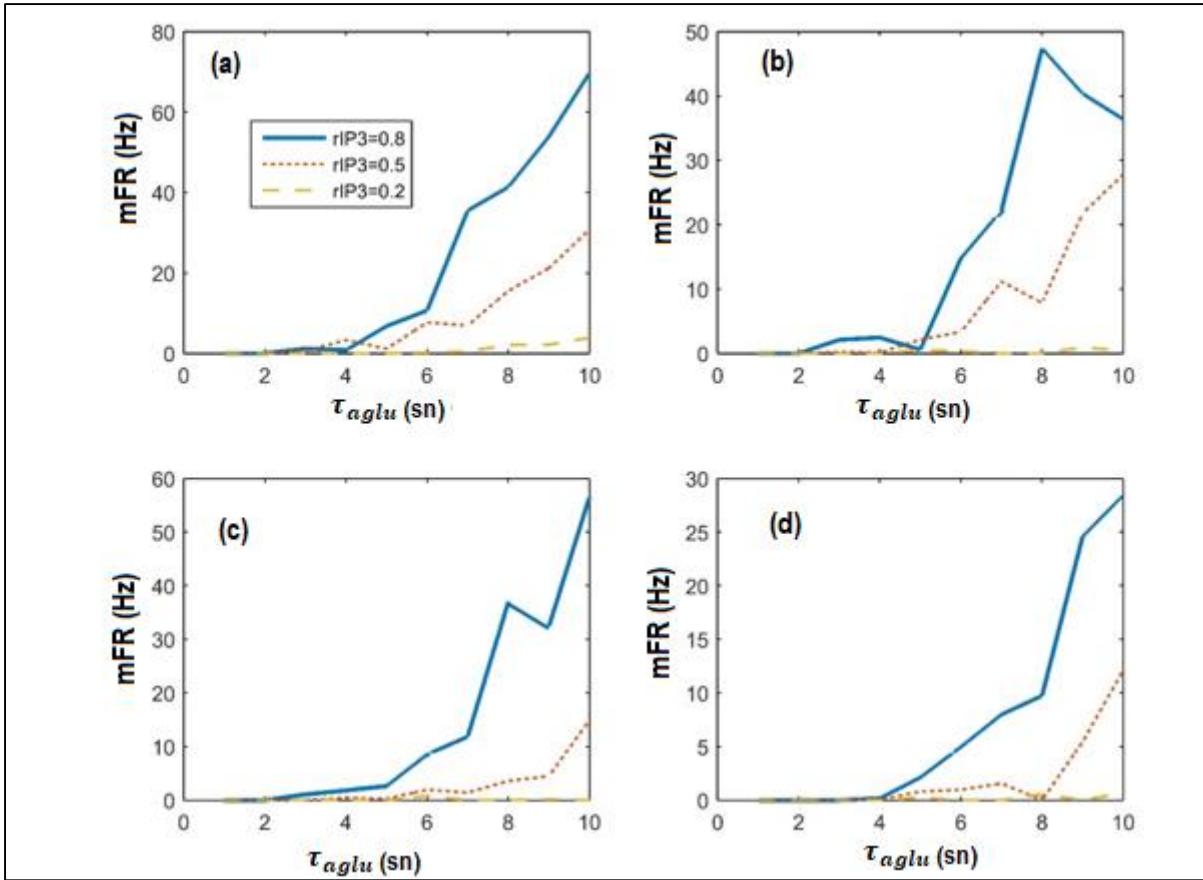
Şekil 4.10 $r_{IP3} = 0,6 \mu\text{M} / \text{s}$ $\tau_{IP3} = 0,0001 \text{ ms}^{-1}$ ve 25 sn boyunca $I_{\text{ext}} = 10 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, 25 sn sonra $I_{\text{ext}} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ için V , Ca^{2+} , IP3 , I_{astro} 'nun değişimi.

Temporal lob epilepsi hastalarında, epilepsinin meydana geldiği beyin bölümünde astrosit hücrelerinde aşırı mGluRs aktivasyonu gözlemlenmiştir (Ulas vd. 2000, Aronika vd. 2001). Aşırı mGluRs aktivitesi astrositte yüksek IP3 miktarını tetiklemektedir ve dolayısıyla astrositte yüksek bir kalsiyum konsantrasyon dalgalanmasına sebep olmaktadır. Eğer astrositte IP3 üretim hızı yeterince büyük olursa astrositle temas halinde olan nöron herhangi bir dış uyartıma maruz kalamasa bile spontan olarak ateşleme yapabilir. Dolayısıyla Epilepsi hastalarında görünen spontan ateşlemelerin bir kaynağının astrositlerde aşırı mGluRs aktivasyonu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan anormal kalsiyum konsantrasyon dalgalanmalarının olduğu söylenebilir.

4.1.3 IP3 Astrosidik Glutamat (AG) ve Glutamat Azalma Zaman Sabiti (τ_{aglu}) Etkisi

Astrositik glutamat (AG) miktarı kullanılarak astrositte oluşan akımı ifade elde ettiğimiz modelde glutamat miktarı ve glutamat azalma sabiti parametrelerinin etkisini görmek için, Denklem 3.28'deki $r_{IP3} = 0,8, 0,5, 0,2 \mu\text{M} / \text{s}$, Denklem 3.33'teki $[AGlu]^* = 1, 0,7, 0,5, 0,2 \mu\text{M}$ ve $\tau_{aglu} = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ sn; parametre değerleri için ayrı ayrı simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. 100 sn'lik simülasyonlarda dış uyartım ilk 25 sn için eşik üstü olarak $I_{\text{ext}} = 7 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ alınmıştır. 25. sn'den sonra $I_{\text{ext}} = 0 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ yapılarak sonlandırılmıştır. 50.

sn'den sonra 5 sn'lik zaman dilimlerinde zar potansiyelinde meydana gelen 50 mV'u aşan pikler sayılmıştır. Bu işlem N kez tekrar edilmiştir. Sonuç olarak ortalama ateşleme hızı elde edilerek şekil 4.11'de verilmiştir. Şekil 4.11 (a)'da astrositik Glutamatın denge değeri yüksek iken ($[AGlu]^* = 1 \mu M$) yüksek IP3 üretim hızında ($r_{IP3} = 0,8 \mu M / s$) olan astrosit etkisi ile astrositik glutamatın azalma zaman sabitinin süresinin uzaması nöronda yüksek ateşleme oranına sebep olmaktadır. Şekil 4.11 (b), (c), (d)'de görüldüğü gibi $[AGlu]^*$ 'nin azalması ateşleme oranını önemli ölçüde düşürmektedir.



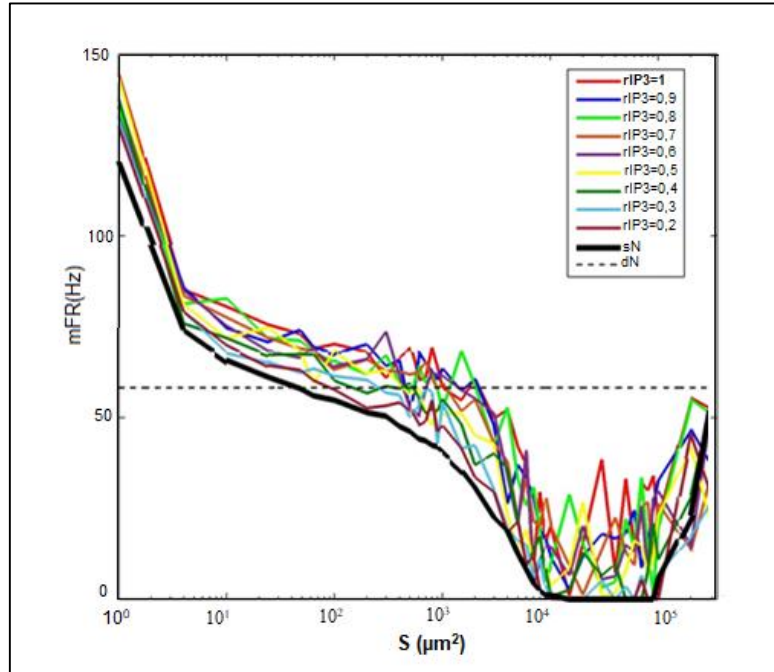
Şekil 4.11 Farklı r_{IP3} değerleri için τ_{aglu} 'ya bağlı olarak ortalama ateşleme hızı (mFR) grafiği (a) $[AGlu]^* = 1 \mu M$, (b) $[AGlu]^* = 0,7 \mu M$, (c) $[AGlu]^* = 0,5 \mu M$, (d) $[AGlu]^* = 0,2 \mu M$.

Uyartımın kesilmesine rağmen, r_{IP3} , $[AGlu]^*$, τ_{aglu} değerleri arttıkça nöronun ateşleme eğilimi artması literatürde nöbet tarzı ateşleme olarak adlandırılan anormal nöron davranışını göstermektedir.

4.1.4 Stokastik Astrositli H-H Nöronun Eşik Üstü Uyartımda İncelenmesi

Bu çalışmada astrositli nöronun kendi içyapısından kaynaklanan kanal gürültüsünün membran gerilimi üzerindeki etkileri incelenmektedir. Nöronun dinamikleri üzerinde önemli etkiye sahip olan iyon kanal gürültüsü kullanılan modelle sisteme dahil edilmiştir (Tuckwell vd. 2009, Uzuntarla 2013). Elde edilen stokastik astrositli Hodgkin–Huxley modeli kullanılarak farklı hücre zar alanları için zar gerilimlerinde oluşan değişimler incelenmiştir. Model için bölüm 3.1.2. ve 3.2.2’ deki denklemler kullanılmıştır. HH ‘deki zar potansiyelin oluşma süresi ms’lerle ifade edilirken astrositte Ca^{2+} salınımları saniyeler sonunda sönümlenebilmekte olduğu gözlemlendiğinden dolayı belirli bir seviye ulaşan Ca^{2+} konsantrasyonunu sağlamak için 50. sn’den sonra 5 sn’lik zaman diliminde zar potansiyelinde meydana gelen ve 50 mV’u aşan pikler sayılmıştır. Bu işlem N kez tekrar edilmiştir (N = 10). Sonuç olarak ortalama ateşleme hızı elde edilmiştir.

Nöronlarda, dış uyartım olmadığında kanal gürültüsünün düşük hücre zar alanları için spike aktivitesine neden olabildiği hücre zar alanı küçüldükçe kendiliğinden ateşleme dinamiğinin daha düzenli örüntüler izlediği, ayrıca stokastik modelin çok büyük hücre zar alanları için deterministik modele yakınsadığı bilinmektedir. Nöronlarda, minimum ateşleme oranının



Şekil 4.12 Hücre zar alanı ile ilişkilendirilen ortalama ateşleme hızı grafiği. İlk 25 sn dış uyartım akımı $I_{ext} = 10 \mu A / cm^2$ sonrasında $I_{ext} = 7 \mu A / cm^2$ verilerek ve astrositteki Ca^{2+} kanal sayısı $N = 20$ (50 - 55. sn’ler arası elde edilen ateşlemelerin hızı).

optimal gürültü yoğunluğunda ortaya çıkma durumu Ters Stokastik Rezonans (ISR) olarak adlandırılmaktadır. Bu çalışmada da gürültünün, astrositli nöronda ateşleme düzeni üzerindeki baskılama etkisi incelenmiştir. Astrosit modelinde herbir r_{IP3} yani astrositin nöronla bağlantısının bir göstergesi olan, IP3 üretim hızının 0,2 - 1 $\mu\text{M} / \text{s}$ aralığında 0,1 adımlarla arttırarak inceleme yapılmıştır. Astrositteki kalsiyum kanal sayısı $N = 20$ ve H-H Nöronda kanal gürültüsü mevcut iken, değişen hücre zar alanına göre nöronda oluşan ortalama ateşleme hızı araştırılmıştır. İlk 25 sn astrositteki kalsiyum salınımları oluşabilmesi için $I_{ext} = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ sonra $I_{ext} = 7 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ alınmıştır. Şekil 4.12'de Astrositin stokastik durumuna etki eden parametre olan N sabit olarak 20 alındığında ve hücre zar alanının $10^4 - 10^5 \mu\text{m}^2$ aralığında meydana gelen baskılayıcı etki sonucu, ISR oluşmaktadır. Düz siyah çizgi ile gösterilen durum astrositsiz sadece H - H nöronun olduğu durumdur. Astrositin aktif olması durumunda yani yüksek r_{IP3} değerlerinde ISR etkisi az miktarda kaybolmuştur. Stokastik astrositli nöron modelin çok büyük hücre zar alanları için siyah kesikli çizgi ile gösterilen deterministik nöron modele yakınsadığı görülmektedir.

BÖLÜM 5

HODGKIN HUXLEY NÖRONUNDA ASTROSİTİN ZAYIF SİNYAL SEZİNLEME PERFORMANSINA ETKİSİ

Bu bölümde, astrositin H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansını nasıl etkilediğini sorusuna cevap aranmıştır. Bunun için nörona eşik altı zayıf bir sinyal uygulanarak bu sinyalin nöron tarafından sezinlenmesi, astrositin deterministik ve stokastik durumlarında incelenmiştir. Bu amaçla, nöron-astrocit iletişimini kurmak için, nörondaki ateşlemeleri ortaya çıkarmak ve astrocit içinde kalsiyum konsantrasyonunu yükseltmek için ilk 15s sadece D yoğunluğuna sahip olan gürültü ile nöronu uyarılmıştır. Eşiğin üzerindeki $[Ca^{+2}]$ yükselmesi (196,69 nM), astrositten nörona geri besleme akımı I_{astro} 'yu başlatır. 15 sn'den sonra, 100 s'lik simülasyon tamamlanıncaya kadar, I_{ext} zayıf sinyalini uygulanmıştır ve zayıf sinyalinin 5000 periyodu boyunca kuplaj şiddeti (γ) ve gürültü yoğunluğu (D), farklı uyartım frekansları (ω), gürültü korelasyon süresi (τ_d), IP3 üretim hızı (r_{IP3}) gibi parametrelere bağlı olarak Q hesaplanmıştır.

Astrositle birleşmiş H-H nöronunun zar potansiyelinin zamanla değişimi aşağıdaki şekilde verilmiştir.

$$C_m \frac{dv}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L + I_{ext} + I_{noise} + \gamma I_{astro} \quad (5.1)$$

Denklem (5.1) 'de, I_{Na}, I_K, I_L iyon sodyum, potasyum ve kaçak iyon kanallarının oluşturduğu akımı ifade ederken, $I_{ext} = A \sin(\omega t)$ zayıf periyodik sinyali gösterir, burada $A = 1,02 \mu A / cm^2$ genliği ve $\omega = 0,4 ms^{-1}$ onun açısal frekansıdır. I_{noise} , Ornstein-Uhlenbeck (OU) prosesi ile modellenen sinaptik gürültülü akımı gösterir (Yu vd. 2001, Guo ve Li 2011):

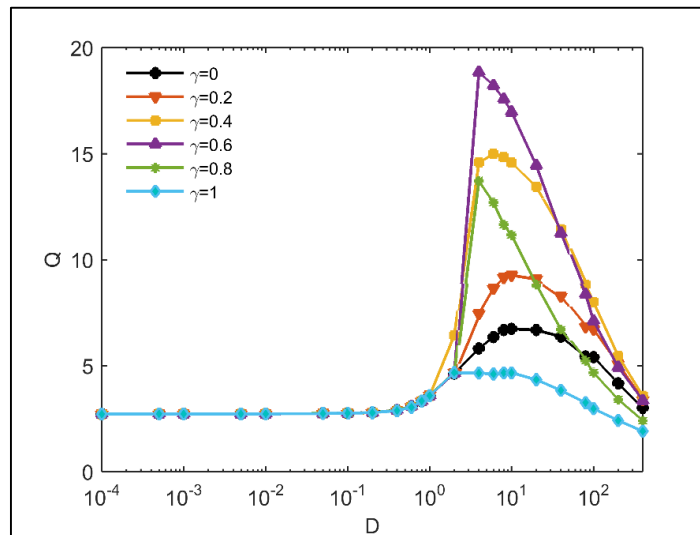
$$\tau_d \frac{dI_{noise}}{dt} = -I_{noise} + \sqrt{2D}\eta(t) \quad (5.2)$$

Burada $\eta(t)$, sıfır ortalama ve birim varyanslı beyaz Gauss gürültüsüdür. τ_d ve D sırasıyla sinaptik gürültünün korelasyon süresi ve yoğunluğudur. Aksi belirtilmedikçe, çalışma boyunca $\tau_d = 2$ ms'ye ayarlanmıştır. I_{astro} 'da nöral uyartımlara astrosit tarafından cevap olarak verilen akımdır. Başındaki sabit γ katsayısı $[0 - 1]$ aralığında olan ve nöronla olan bağlantısını ifade eden kuplaj şiddetidir.

5.1 ASTROSİTİN DETERMİNİSTİK DURUMU

5.1.1 Kuplaj Şiddeti ve Gürültü Yoğunluğunun Etkisi

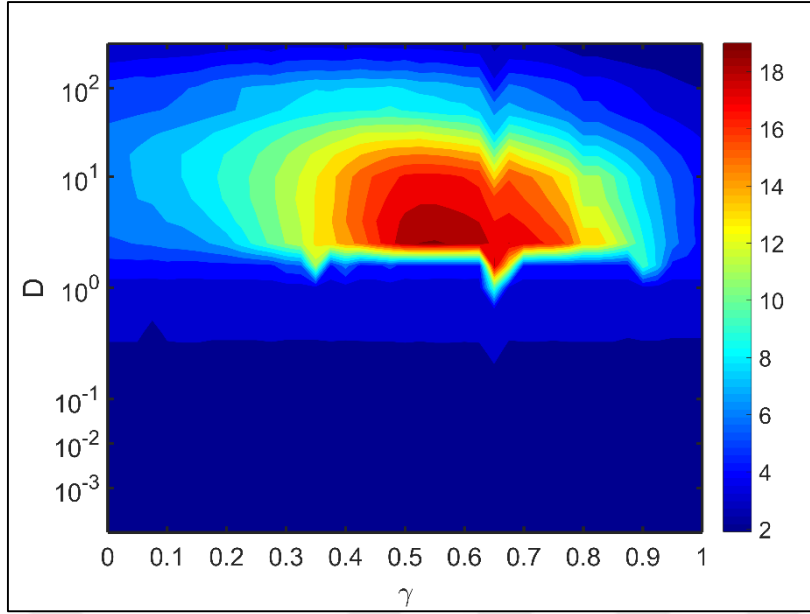
H-H nöronu ve astrositten oluşan modelde nöron-astrodit arasındaki kuplaj şiddeti γ $[0-1]$ aralığında farklı değerleri için, değişen gürültü yoğunluğuna (D) bağlı olarak bilgi iletiminin incelenmiştir. Bu sebeple Fourier katsayıları hesaplanarak Şekil 5.1'de verilmiştir. Ayrıca, Şekil 5.1'de, astrositsiz H-H nöronunun ($\gamma = 0$) zayıf sinyal sezinleme performansı karşılaştırma amaçlı olarak verilmiştir. Astrositsiz HH nöronunun (daire işaretli siyah çizgi), zayıf sinyal sezinleme performansı, gürültü şiddetine (D) göre, çan biçiminde olan stokastik rezonans fenomeninin karakteristik eğrisi şeklinde meydana gelmiştir. Q , önce artmış, optimum değerine ulaşmış ve harici gürültünün yoğunluğu arttıkça, azalmıştır. Yani maksimum bilgi iletiminin sağlandığı bir gürültü yoğunluğu değerinin mevcut olduğu görülmektedir.



Şekil 5.1 Çeşitli bağlanma kuvvetleri için gürültü yoğunluğuna (D) bağlı olarak astrositli ve astrositsiz H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı. H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansının, astrosit uygun kuplaj şiddetiyle ($\gamma = 0,6$) üç kat arttırdığı, açıktır. ($\tau_{IP3} = 0,14$ s⁻¹, $\tau_d = 2$ ms, $r_{IP3} = 1$ μ M / s, $\omega = 0,4$ ms⁻¹, $A = 1,02$ μ A / cm²).

Astrositsiz durumda gürültü yoğunluğu yaklaşık olarak $D \approx 10$ civarında iken en iyi zayıf sinyal sezinleme performansının yakalandığı optimum bir gürültü yoğunluğu bölgesinin olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, astrosit varlığında, H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı, bağlama kuvvetine bağlı olarak artar veya azalır. $0,2 \leq \gamma \leq 0,8$ olduğunda, nöronun zayıf sinyal sezinleme performansı belirgin şekilde artar. Aynı zamanda, zayıf sinyalin en iyi şekilde tespit edilmesi, optimal gürültü yoğunluğu $D \approx 4$ ve optimal kuplaj şiddeti $\gamma \approx 0,6$ için elde edilir. Kuplaj şiddeti $\gamma = 1$ olduğunda astrositte meydana gelen aşırı uyarılma durumu, nöronun sezinleme performansını astrositsiz nöronunkinden daha düşük seviyelere çekmiştir (Tang vd. 2002, Ulas 2000). Gürültü yoğunluğu $D < 1$ durumunda farklı kuplaj şiddeti (γ) değerlerinde bile zayıf sinyal sezinleme kabiliyeti (Q) üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Şekil 5.1'de elde edilen sonuçlar, astrosit ve nöron arasındaki kuplaj şiddetinin, H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

HH nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansının, hem D hem de γ üzerindeki değişikliklerden nasıl etkilendiği hakkında daha ayrıntılı bilgi edinmek için, geniş bir gürültü yoğunluğu ($D = 0,001 - 400$) ve kuplaj şiddeti ($\gamma = 0 - 1$) aralığı için Fourier katsayıları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.2'de $D - \gamma$ parametre uzayında verilmiştir. Şekil 5.2'de gösterilen sonuçlar Şekil 5.1'de elde edilen bulguları doğrulamaktadır. Gürültü yoğunluğu $1 \leq D \leq 20$ aralığında olduğunda, kabaca $0,2 \leq \gamma \leq 0,8$ 'de ortaya çıkan daha belirgin bir rezonans adası vardır. Ayrıca, en iyi zayıf sinyal sezinleme performansı $0,5 \leq \gamma \leq 0,6$ için elde edilmiştir. Bu sonuç, zayıf sinyalin en iyi şekilde tespit edilmesi için, nöron ve astrosit arasında, kuplaj şiddetinin oluşturduğu optimal bir etkileşimin olduğunu sunmaktadır.

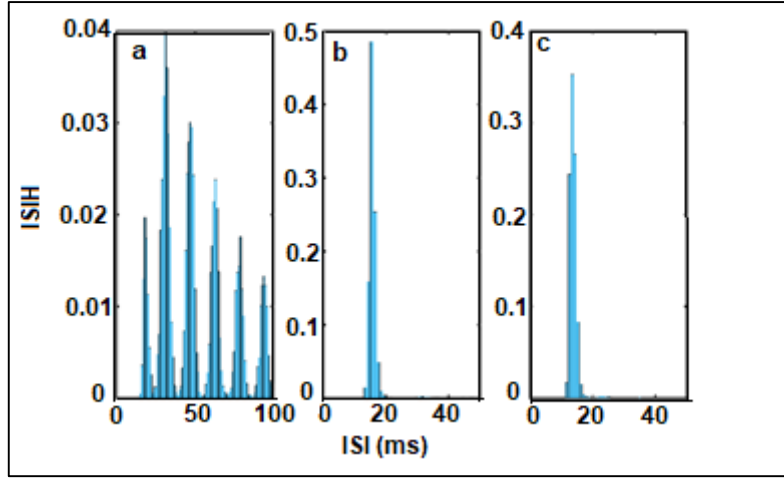


Şekil 5.2 Kuplaj şiddeti (γ) ve gürültü yoğunluğuna (D) bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme kabiliyetinin (Q) contour plot çizimi. ($\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $\tau_d = 2 \text{ ms}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M} / \text{s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \text{ } \mu\text{A} / \text{cm}^2$).

5.1.1.1 Histogramlar

Astrositin, H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansını nasıl arttırdığını açıklamak için, astrositin varlığında ve yokluğunda 10000 ISI'dan hesaplanan spayklar arası aralık histogramları (ISIH'ler) elde edilmiştir. Astrositin bulunmadığı Şekil 5.3 (a)'da, ISIH, zayıf sinyalin periyodunun tamsayı katlarında (15,7 ms) meydana gelen nispeten daha geniş piklere sahiptir. Ateşlemelerin gürültünün etkisi ile düzensiz olduğu görülmektedir. Ancak, Şekil 5.3 (b)'de kuplaj şiddeti $\gamma = 0,6$ olan astrositli durumda, ISIH'ın, zayıf sinyalin periyodu etrafında tek bir keskin pike sahip olduğu görülmektedir. Bu da H-H nöronunun spayk trenlerinde astrosit tarafından oluşan tek bir baskın zaman ölçeğini belirtmektedir.

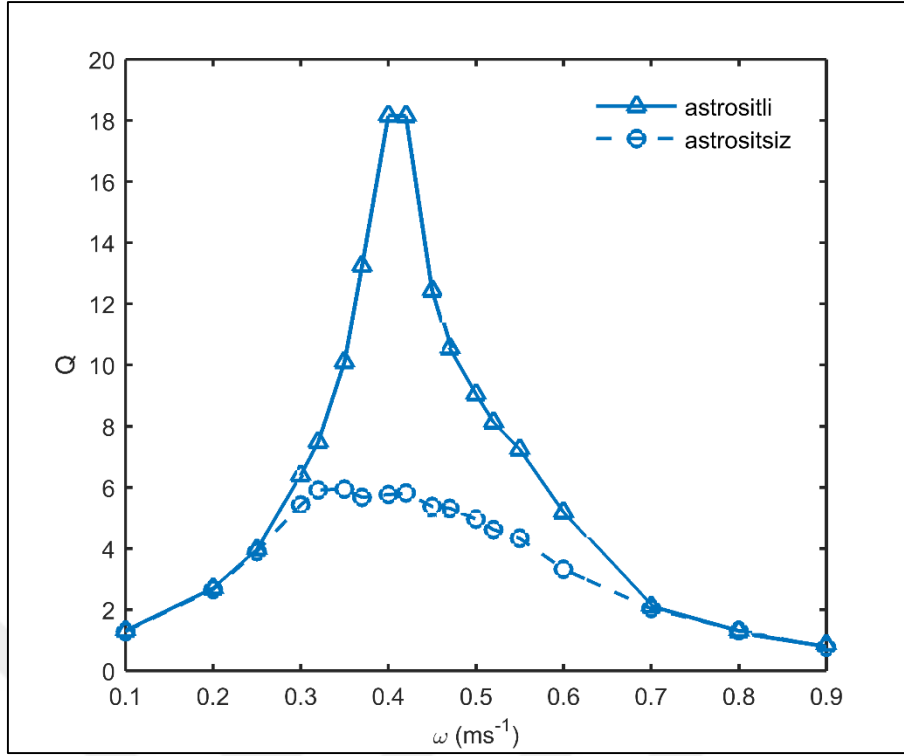
Bu sonuçlar şu şekilde açıklanabilir: astrosit yokluğunda nöron, gürültü ve zayıf uyarının etkileri altında zayıf sinyal frekansının harmoniklerine karşılık gelen çeşitli zaman bileşenleri sergiler, fakat astrosit varlığında optimal kuplaj şiddetinde ($\gamma = 0,6$) zayıf sinyal periyodu ile eşleşen bir baskın zaman ölçeği sergiler. Böylece, nöronun zayıf sinyal sezinleme performansında yüksek bir rezonans tepe elde edilir. Şekil 5.3 (c)'de görüldüğü gibi, kuplaj şiddeti $\gamma = 1$ olduğunda, ISIH aynı zamanda 14 ms civarında belirgin bir keskin pike sahiptir, fakat zayıf sinyal periyodu ile ilişkili olmayan ateşlemeler dolayısıyla düşük zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) gösterir.



Şekil 5.3 H-H nöronunun ISIH'leri. (a) astrositsiz $\gamma = 0$, (b) astrositli $\gamma = 0,6$, (c) astrositli $\gamma = 1$ ($\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $\tau_d = 2 \text{ ms}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M} / \text{s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$). Görünürlük için farklı aralıklarda verilen şekillerin eksen ölçeklerine dikkat edilmelidir.

5.1.2 Uyarım Frekansının Etkisi

Yapılan çalışmada uygulanan zayıf sinyalinin uyartım frekansının $[0,1 - 0,9 \text{ ms}^{-1}]$ aralığındaki farklı değerleri için sezinleme performansları araştırılmıştır. Şekil 5.4'te zayıf sinyalin farklı açısal frekansları için, astrositli ve astrositsiz HH nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı verilmiştir. En iyi sezinleme performansının kuplaj katsayısı ve gürültü yoğunluğunun optimum değerinde olan astrositli nöronda, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$ 'de olduğu ve zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) ile açısal frekans (ω) arasında stokastik rezonans fenomeninin çan şeklindeki göstergesi olan yapıya benzer bir ilişki olduğu görülmektedir.

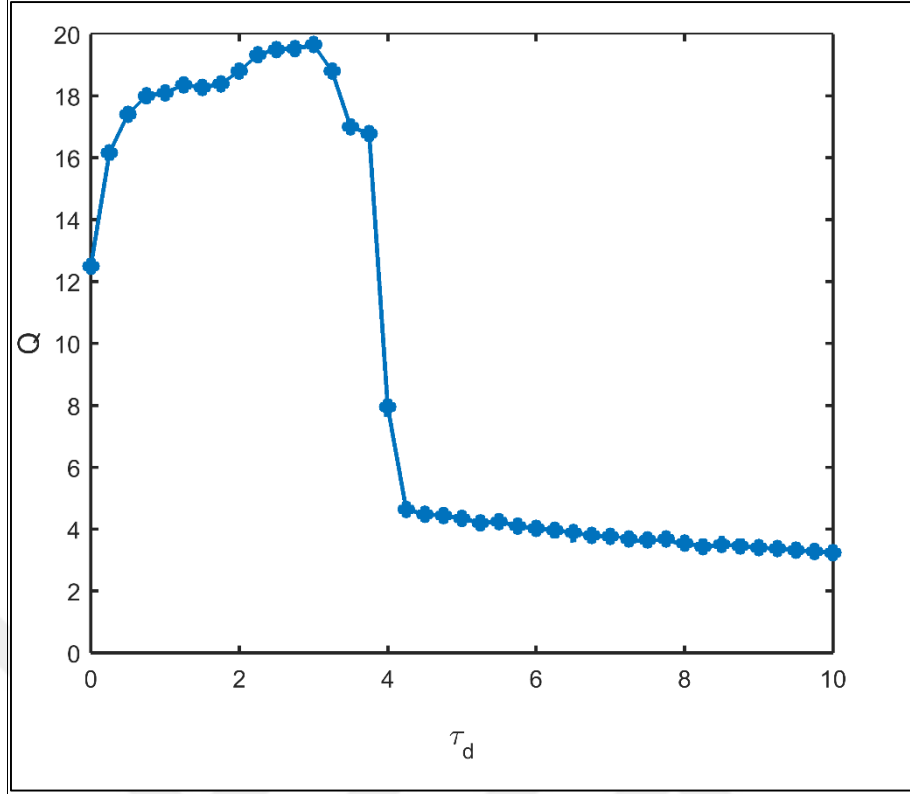


Şekil 5.4 (Q) zayıf sinyal sezinleme performansının zayıf sinyalin açısal frekansına (ω) bağlı grafiği. ($D = 4$, $\gamma = 0,6$, $\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $\tau_d = 2 \text{ ms}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M} / \text{s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \text{ } \mu\text{A} / \text{cm}^2$).

Bununla birlikte, astrositsiz H-H nöron, yaklaşık olarak $0,3 \leq \omega \leq 0,5$ aralığında fazla değişmeyen zayıf sinyal sezinleme performansı gösterirken, bu frekans aralığı için astrositli durumla çok farklı sezinleme performansı sergiler. İlginç bir şekilde, astrositli H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı, zayıf sinyalin frekansı $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$ ($\approx 64 \text{ Hz}$) değerine eşit olduğunda önemli ölçüde (yaklaşık üç kat) artar. Zayıf sinyallerin en uygun şekilde saptanması için ideal şekilde H-H nöronunu uyaran frekansların $30\text{Hz} \leq f \leq 80\text{Hz}$ aralığında olduğu belirtilmiştir (Yu 2001a, Yu 2001b).

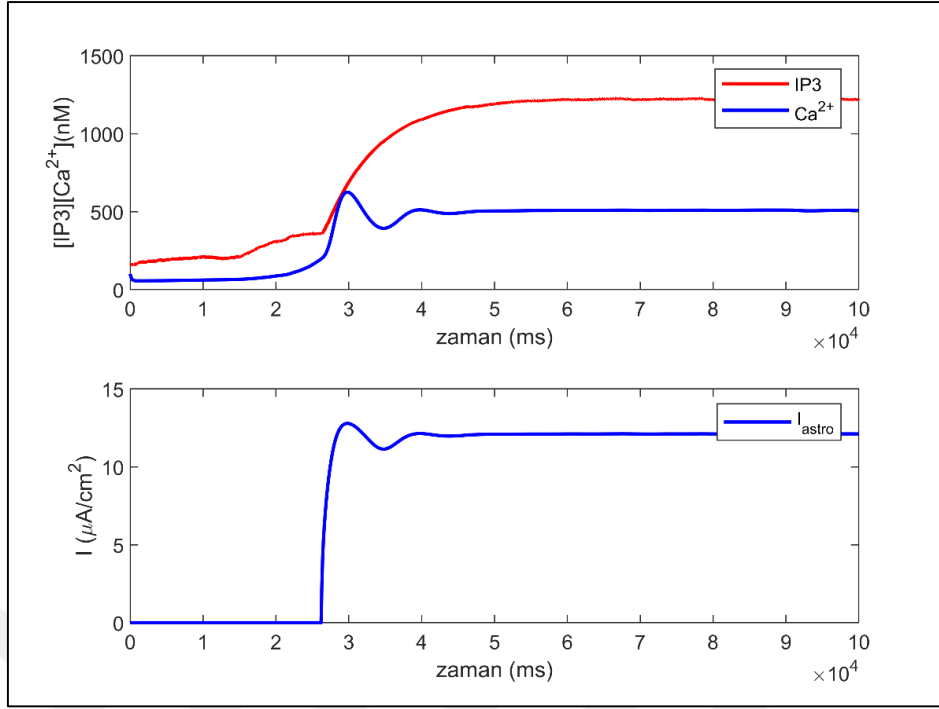
5.1.3 Gürültü Korelasyon Süresinin (τ_d) Etkisi

Gürültü korelasyon süresi τ_d 'nin astrositli H-H nöron üzerindeki etkilerini araştırmak için, kuplaj katsıysı ve gürültü yoğunluğunun optimum değeri için Şekil 5.5'te τ_d 'ye bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı Q değeri hesaplanmıştır. Şekil 5.5'te Q 'nun τ_d 'ye rezonans benzeri bir bağımlılık sergilediği görülmektedir. τ_d süresi arttıkça, H-H nöronunun zayıf sinyal

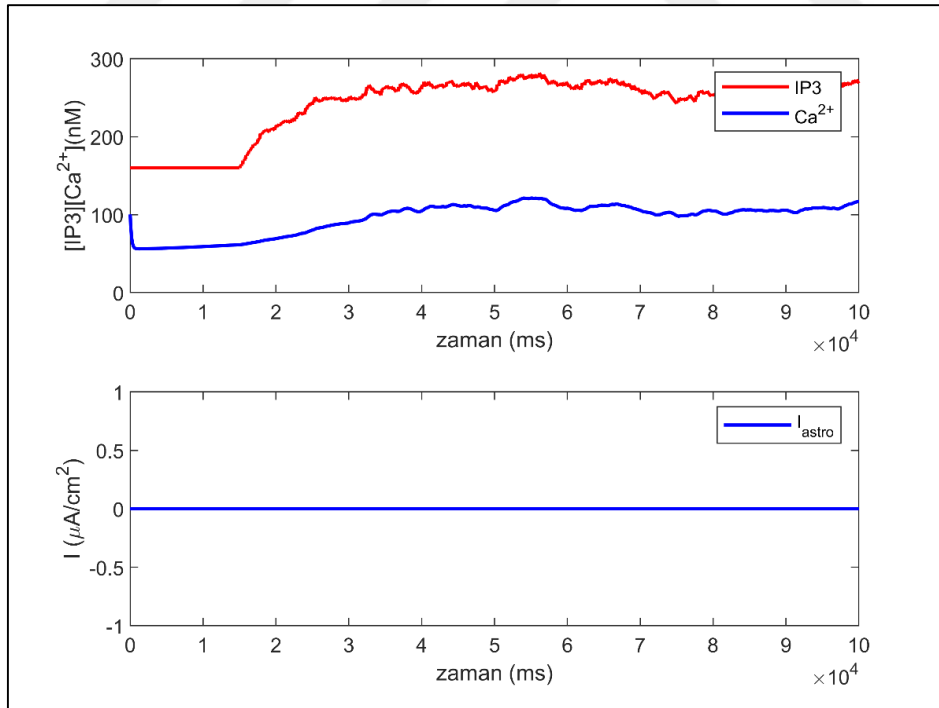


Şekil 5.5 OU gürültüsünün korelasyon sürelerine bağlı olarak H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı. ($D = 4$, $\gamma = 0,6$, $\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M /s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \text{ } \mu\text{A / cm}^2$).

sezinleme performansı $\tau_d = 3 \text{ ms}$ 'ye kadar belirgin bir şekilde artar ve $\tau_d > 3,75 \text{ ms}$ için aniden azalır. En uygun korelasyon süresi $0,5 \text{ ms}$ ile 3 ms arasındadır. H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansının $\tau_d > 3,75 \text{ ms}$ için neden aniden azaldığını ve uygun olan gürültü korelasyon süresi ($\tau_d = 2 \text{ ms}$) ve uygun olmayan gürültü korelasyon süresini ($\tau_d = 6 \text{ ms}$) daha iyi gösterebilmek için Şekil 5.6 ve 5.7'de astrositte meydana gelen $[\text{Ca}^{+2}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonu ve akımın zamanla değişimleri verilmiştir. $\tau_d = 2 \text{ ms}$ değeri için Şekil 5.6 'nın üst panelinde $[\text{Ca}^{+2}]$ ve $[\text{IP3}]$ konsantrasyonunun eşik değerini geçip yükseldiği, alt panelde ise $[\text{Ca}^{+2}]$ konsantrasyonunun eşik değeri geçmesiyle birlikte astrositin, nöronu ateşleyecek akımı ürettiği görülmektedir. $\tau_d = 6 \text{ ms}$ değeri için ise Şekil 5.7 'nin üst panelinde $[\text{Ca}^{+2}]$ ve $[\text{IP3}]$ konsantrasyonunun eşik değerinin altında kaldığı ve dolayısıyla alt panelde de astrosit akımının oluşmadığı görülmektedir.

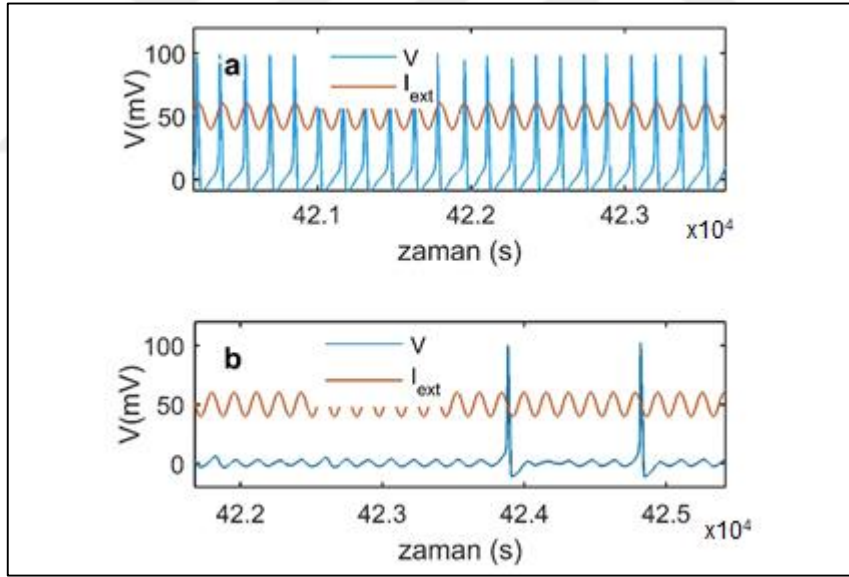


Şekil 5.6 Korelasyon süresi $\tau_d = 2\text{ms}$ için astrositte değişen $[\text{Ca}^{+2}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonu ve akım grafiği ($D = 4$, $\tau_{\text{IP3}} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{\text{IP3}} = 1 \mu\text{M/s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \mu\text{A/cm}^2$, $\gamma = 0,6$).



Şekil 5.7 Korelasyon süresi $\tau_d = 6 \text{ ms}$ için astrositte değişen $[\text{Ca}^{+2}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($D = 4$, $\tau_{\text{IP3}} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{\text{IP3}} = 1 \mu\text{M/s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \mu\text{A/cm}^2$, $\gamma = 0,6$).

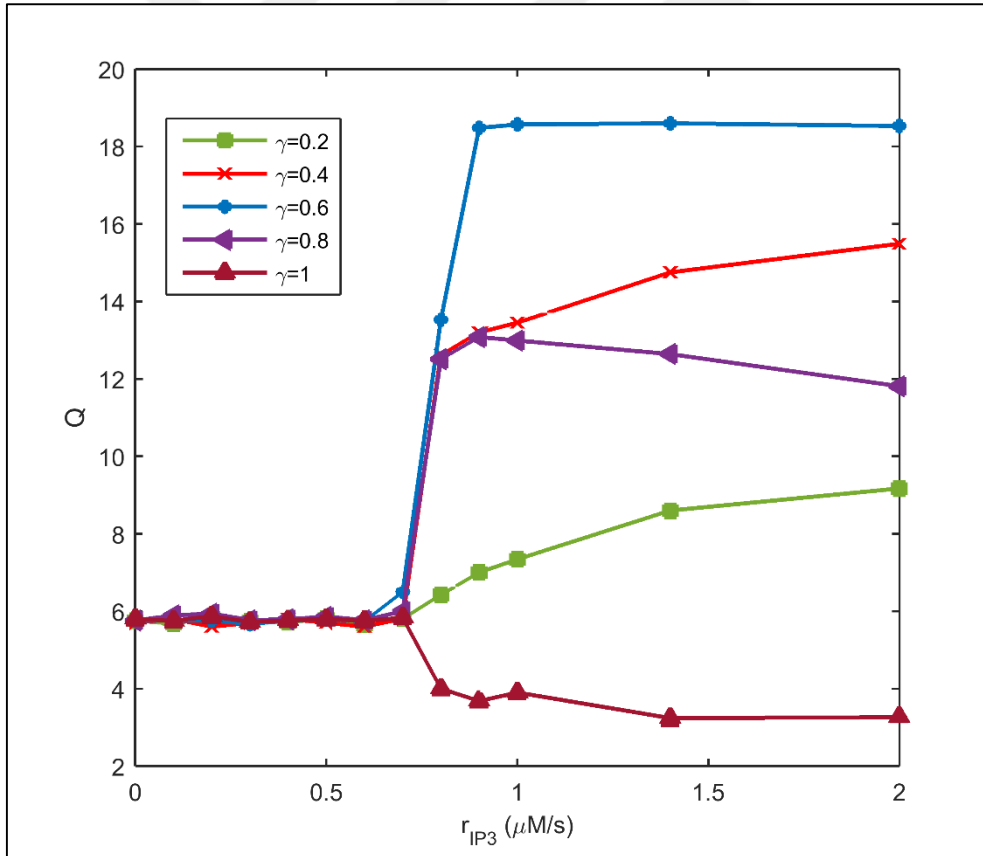
Şekil 5.8 (a) ve 5.8 (b)'de ilgili korelasyon sürelerindeki zar potansiyellerinin zamanla değişimi verilmiştir. Şekil 5.8 (a)'da, nöronun ateşlemeleri, zayıf sinyal periyodu ile tam olarak örtüşmüş ve nöronun ateşleme periyodu ile zayıf sinyalin periyodu arasında mükemmel eşleşme meydana gelmiştir, dolayısıyla yüksek Q değerleri elde edilmiştir. Şekil 5.8 (b)'de, nöron, zayıf sinyalin tepe genliği ile nadiren eşleşen birkaç ateşleme yakalamış ve çoğu ateşlemeyi kaçırmıştır. Böylece küçük Q değerleri elde edilmiştir. Bu sonuç, korelasyon sürelerinin gerçek biyolojik sistemlerde küçük değerler olarak kabul edilmesiyle tutarlıdır ve tipik olarak birkaç milisaniyeden daha azdır (Collins 1996). Bu sonuçlar ayrıca renkli gürültünün H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansını artırmak için beyaz Gauss gürültüsünden daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu ($\tau_d = 0$) göstermiştir. Şekil 5.5'teki grafikte $\tau_d = 0$ ms değerindeki zayıf sinyal sezinleme performansının 12 civarında olduğu renkli gürültü kullanılan uygun korelasyon sürelerinde ise daha yüksek zayıf sinyal sezinleme performansı sergilediği görülmektedir. Renkli gürültünün H-H nöronunun spike aktivitesi üzerinde beyaz Gauss gürültüsünden daha fazla baskılayıcı etki gösterdiği benzer bir şekilde Guo (2011b)'de bildirilmiştir.



Şekil 5.8 Korelasyon sürelerine bağlı olarak H-H nöronunun zar potansiyellerinin zaman aralığı. ($D = 4$, $\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M / s}$, $\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$, $A = 1,02 \text{ } \mu\text{A / cm}^2$). (a) $\tau_d = 2 \text{ ms}$, (b) $\tau_d = 6 \text{ ms}$. (a) ve (b)'deki kırmızı eğriler zayıf periyodik sinyal I_{ext} 'i göstermektedir. Daha iyi görüntü elde etmek için zayıf sinyal I_{ext} 'in genliği on kat büyütülmüş ve dikey ölçekte 50'ye kaydırılmıştır.

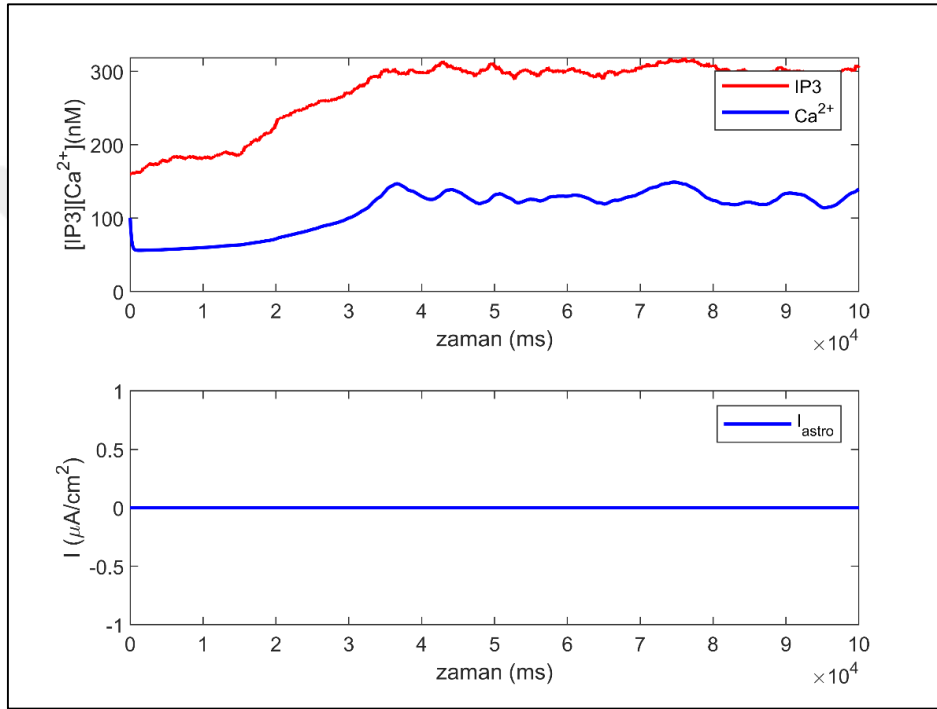
5.1.4 Üretim Hızının (r_{IP3}) Etkisi

IP3 üretim hızı, r_{IP3} , astrosit nöron iletişimi için önemli parametrelerden biridir, çünkü nöral ateşlemelere yanıt olarak astrosit tarafından üretilen IP3 miktarını temsil eder. r_{IP3} ayrıca astrosit membranındaki mGluR'lerin bolluğuyla orantılıdır. r_{IP3} 'ün H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerindeki etkilerini göstermek için, farklı kuplaj şiddetleri için, r_{IP3} 'e ve farklı gürültü yoğunluklarına bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansları hesaplanmıştır. Şekil 5.9'da görüldüğü gibi, daha önce tespit ettiğimiz optimal gürültü yoğunluğunda ($D = 4$), farklı kuplaj şiddetlerinde zayıf sinyal sezinleme performansı sonuçlarının anahtar benzeri bir davranış sergilediği görülmektedir. $r_{IP3} < 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ olduğunda, Q , astrositsiz nöronla benzer değerler almaktadır. Çünkü, bu r_{IP3} aralığında, astrositin hücre içi boşluğundaki IP3 konsantrasyonu, astrositten nörona geri besleme akımının akışını tetikleyen yeterli kalsiyumu üretmek için yeterli değildir.

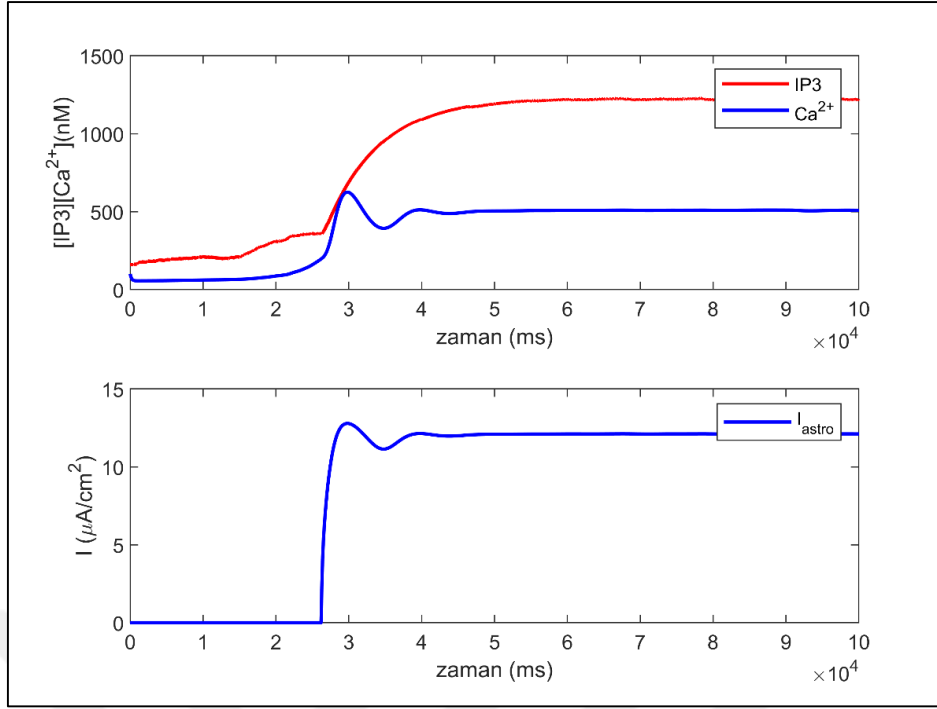


Şekil 5.9 $D = 4$ için IP3 üretim hızı r_{IP3} 'e bağlı olarak H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı.

Şekil 5.10'de görüldüğü gibi, anahtarlama noktası olan $r_{IP3} = 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ 'nin solunda kalan r_{IP3} değerleri için astrositte meydana gelen $[\text{Ca}^{+2}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonu ve I_{astro} değişimlerini incelemek için $r_{IP3} = 0,6 \mu\text{M} / \text{s}$ değeri ele alınmıştır. Üst panelde görülen $[\text{Ca}^{+2}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonlarının yeterli seviyeye ulaşmadığı için, altta astrosit tarafından üretilen geri besleme akımının (I_{astro}) oluşmadığı görülmektedir. Bu nedenle, $r_{IP3} < 0,7 \mu\text{M} / \text{s}$ olduğunda, astrosit H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerinde çok az veya hiç etki yapmamaktadır.

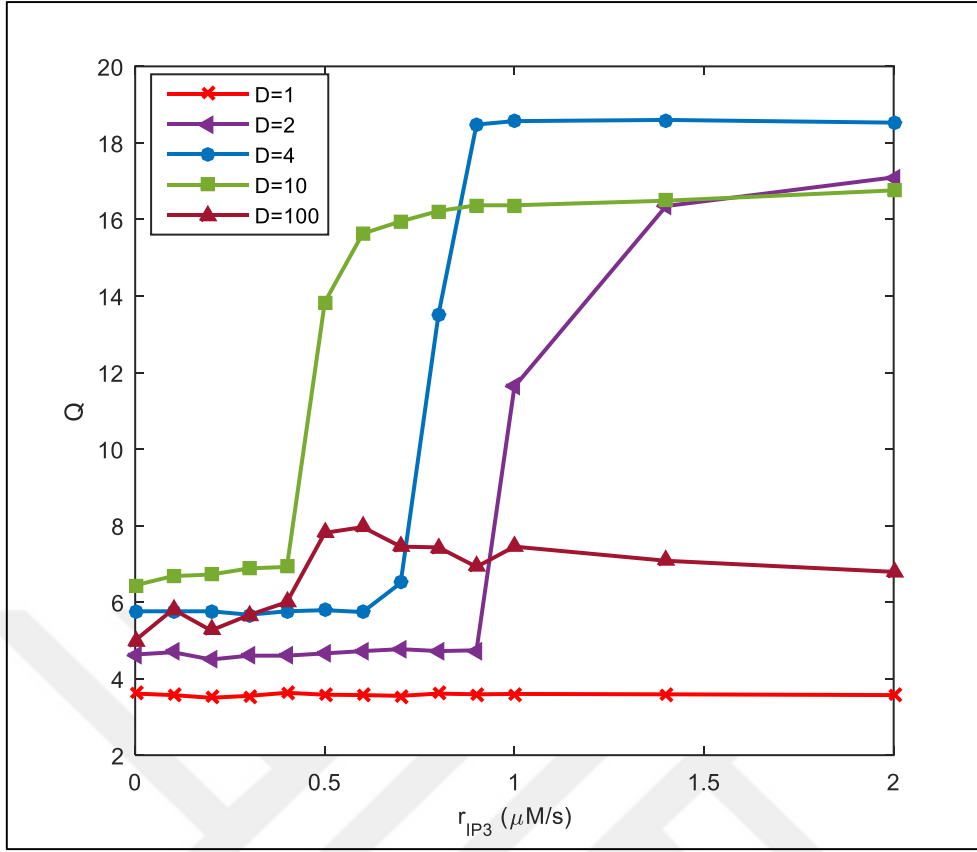


Şekil 5.10 $D = 4$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[\text{Ca}^{+2}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. $\gamma = 0,6$. $r_{IP3} = 0,6 \mu\text{M} / \text{s}$.



Şekil 5.11 $D = 4$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{2+}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. $\gamma = 0,6$, $r_{IP3} = 1 \mu M / s$.

Şekil 5.11’de ise anahtarlama noktası olan $r_{IP3} = 0,7 \mu M / s$ ’nin sağında kalan bir değer olarak ($r_{IP3}=1 \mu M / s$) için, geri besleme akımı üreten kalsiyum dalgalarını başlatan yeterli IP3, astrositin hücre içi boşluğunda birikmektedir. Bu nedenle, astrosit tarafından geri besleme akımı üretilmiştir. En iyi zayıf sinyal sezinlemenin, değişen r_{IP3} değerlerinede optimal kuplaj şiddetinde ($\gamma = 0,6$) meydana geldiği şekilde açıkça görülmektedir. Sonuç olarak IP3 üretim hızı, kuplaj şiddetine bağlı olarak da nöronun zayıf sinyal sezinleme performansını modüle edebilmektedir. Şekil 5.12’de, optimal kuplaj şiddetini kullanarak ($\gamma = 0,6$), farklı gürültü yoğunlukları için r_{IP3} ’e bağlı nöronun zayıf sinyal sezinleme performansı gösterilmiştir. Burada

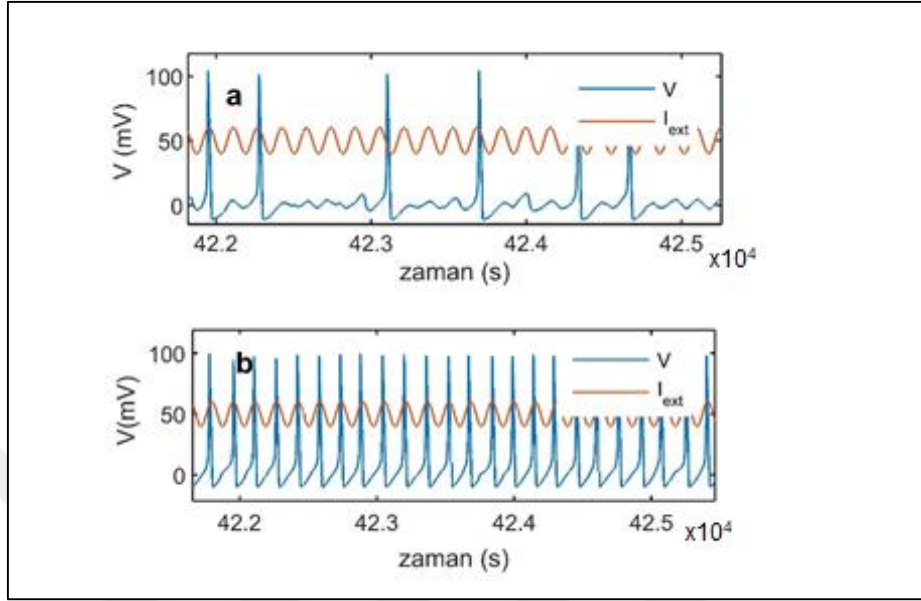


Şekil 5.12 $\gamma = 0.6 \mu\text{M}$ için IP3 üretim hızı r_{IP3} 'e bağlı olarak H-H nöronunun (Q) zayıf sinyal sezinleme performansı.

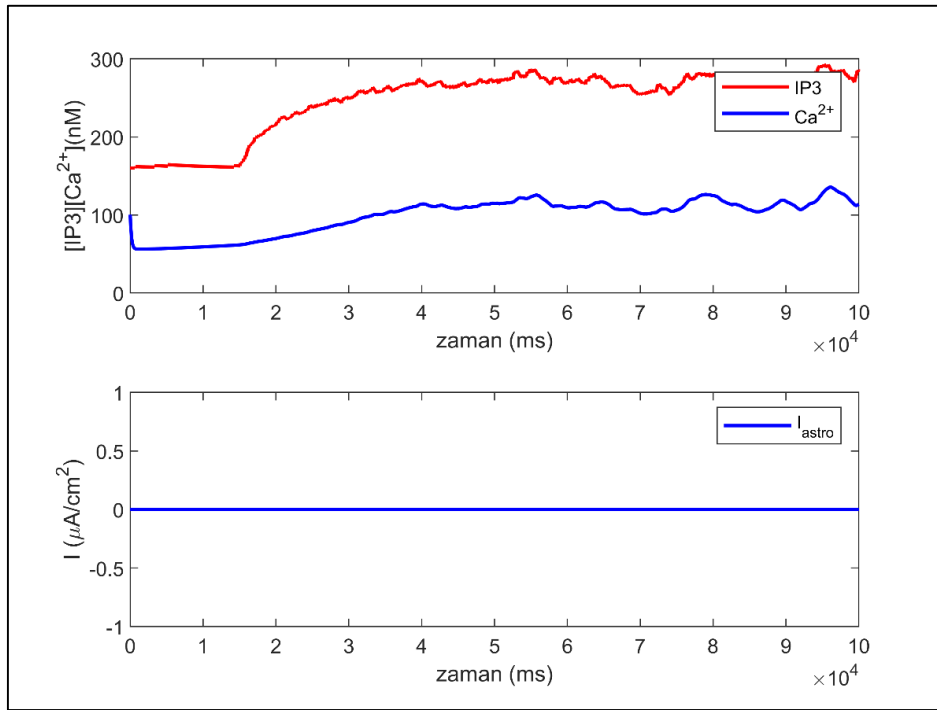
da, r_{IP3} seviyesine göre çeşitli anahtarlama noktalarına sahip anahtar benzeri davranışlar olduğu görülmektedir. Şekil 5.9 ve Şekil 5.12'deki sonuçlardan, r_{IP3} 'e bağlı olarak anahtarlama noktasını lokalize eden ana parametrenin gürültü yoğunluğu D olduğu sonucuna varılabilir. Şekil 5.12'de görüldüğü gibi, gürültü yoğunluğu arttıkça, anahtarlama noktası, nöronun yüksek ateşleme oranlarına sahip olması nedeniyle daha küçük r_{IP3} değerine doğru kaymaktadır.

Nöronun ateşleme düzeninin, anahtarlama öncesi ve geçişten sonra nasıl değiştiğini göstermek için, Şekil 5.13 (a)'da $r_{IP3} = 0,6 \mu\text{M} / \text{s}$ ve Şekil 5.13 (b)'de $r_{IP3} = 1 \mu\text{M} / \text{s}$ için, optimal gürültü yoğunluğu ve ($D = 4$) ve kuplaj şiddeti ($\gamma = 0,6$)'da, zar potansiyelinin zamana göre değişimi gösterilmiştir. Şekil 5.13 (a)'da verilen ilgili ateşleme modeli, zayıf sinyal ve nöronun ateşlemeleri arasında çok sayıda ateşlemeyi atladığı ve nadiren bir örtüşmenin meydana geldiğini göstermektedir. Bu nedenle, nöronun sezinleme performansı düşüktür. Ancak, Şekil 5.13 (b)'de, zayıf sinyal ile nöronun ateşlemeleri arasında mükemmel bir eşleşme vardır, bu nedenle yüksek sezinleme performansı elde edilmiştir. r_{IP3} 'ün benzer etkisi, r_{IP3} değerinin belirli bir eşikten ($r_{IP3} = 0,8 \mu\text{M} / \text{s}$) daha yüksek olduğu durumlarda uyarım

sonlandırılrsa bile nöronun ateşlenmesine neden olduğu önceki çalışmada bildirilmiştir (Nadkarini ve Jung 2003).

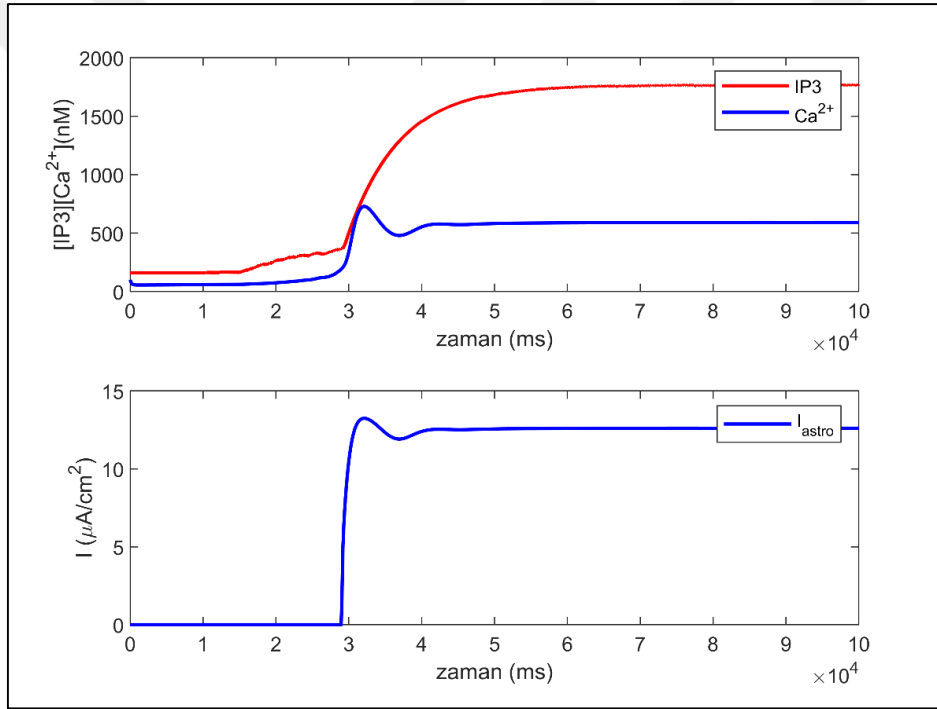


Şekil 5.13 (a) $r_{IP3} = 0,6 \mu\text{M/s}$. (b) $r_{IP3} = 1 \mu\text{M/s}$ için $\gamma = 0,6$, $D = 4$ 'deki zar potansiyeli. (a) ve (b)'deki kırmızı eğriler zayıf periyodik sinyal I_{ext} 'i göstermektedir. Daha iyi görüntü elde etmek için zayıf sinyal I_{ext} 'in genliği on kat büyütülmüş ve dikey ölçekte 50'ye kaydırılmıştır.



Şekil 5.14 $D = 2$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{IP3}]$ konsantrasyonunu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $r_{IP3} = 0,8 \mu\text{M/s}$).

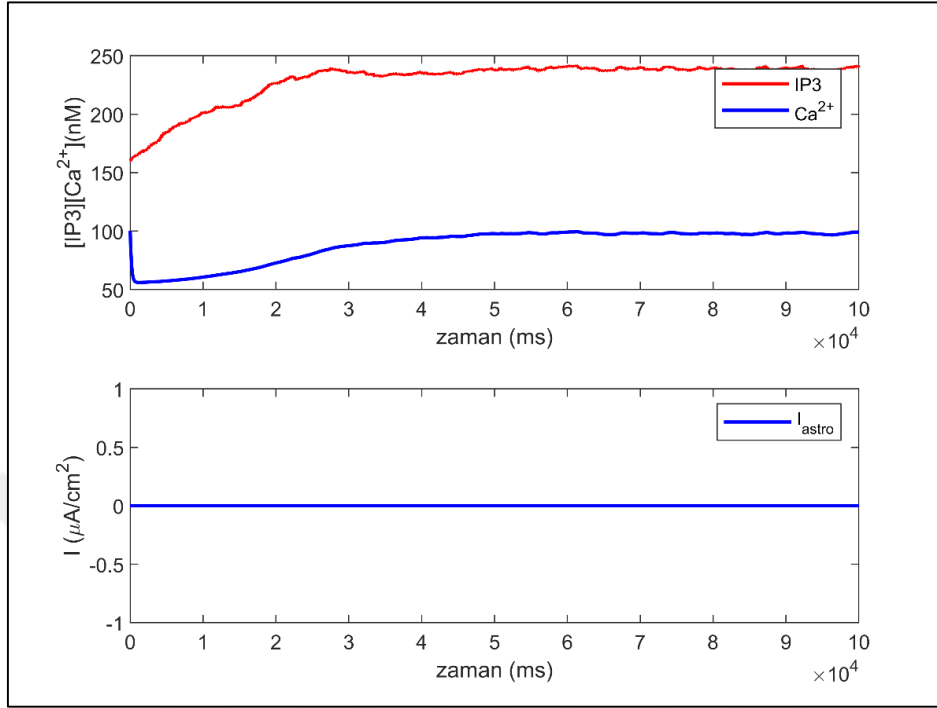
Şekil 5.12'deki elde edilen verileri daha detaylı incelemek için gürültü yoğunluğu $D = 2$ 'deki $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve oluşan I_{astro} değişimlerine bakılmıştır. Şekil 5.14'te, $D = 2$ için anahtarlama noktası olan $r_{IP3} = 0,9 \mu M / s$ 'nin solunda olan, $r_{IP3} = 0,8 \mu M / s$ 'de üst panelde $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonlarının yeterli seviyeye ulaşamadığı ve altta da astrosit tarafından geri besleme akımının (I_{astro}) oluşmadığı görülmektedir. Bu nedenle $r_{IP3} < 0,9 \mu M / s$ olduğunda, astrosit H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerinde çok az veya hiç etki yapmamaktadır. Şekil 5.15'te anahtarlama noktasını geçtikten sonra ($r_{IP3} = 1,5 \mu M / s$) $r_{IP3} > 0,9 \mu M / s$ olduğunda, geri besleme akımı üreten kalsiyum dalgalarını başlatan yeterli $IP3$ 'ün oluştuğu ve bu nedenle, astrosit tarafından geri besleme akımının üretildiği görülmektedir.



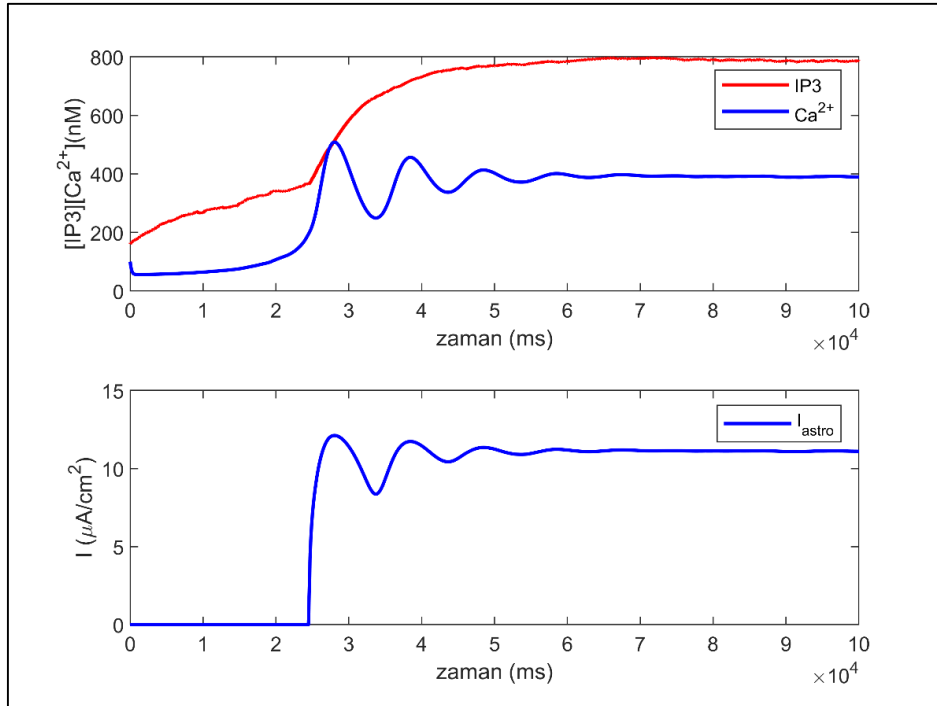
Şekil 5.15 $D = 2$ için, $IP3$ üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $r_{IP3} = 1,5 \mu M / s$).

Gürültü yoğunluğu $D=10$ 'daki $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve oluşan I_{astro} değişimlerine bakıldığında ise; Şekil 5.16'da anahtarlama noktasının solundaki $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ 'de üst panelde görülen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonları yeterli seviyeye ulaşamadığı için altta astrosit tarafından üretilen geri besleme akımı (I_{astro}) yoktur. Bu nedenle, $r_{IP3} < 0,4 \mu M / s$ olduğunda, astrosit H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerinde çok az veya hiç etki yapmamaktadır. Şekil 5.17'de görüldüğü gibi ($r_{IP3} = 0,6 \mu M / s$) $r_{IP3} > 0,4 \mu M / s$ olduğunda,

geri besleme akımı üreten kalsiyum dalgalarını başlatan yeterli IP3, astrositin geri besleme akımını oluşturmuştur.

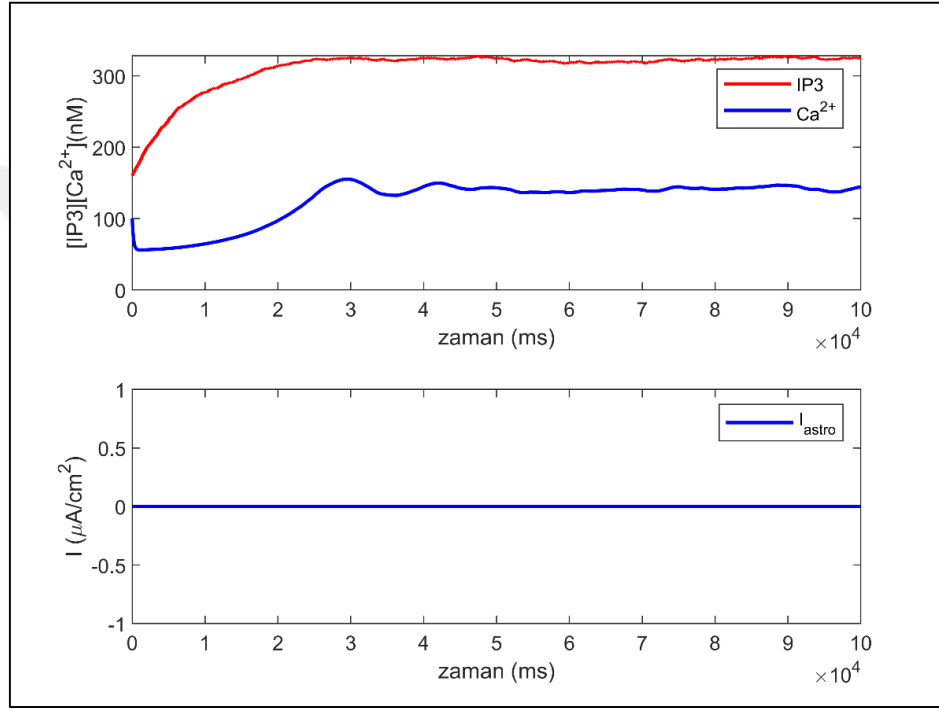


Şekil 5.16 $D = 10$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonunu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$ ve $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$).

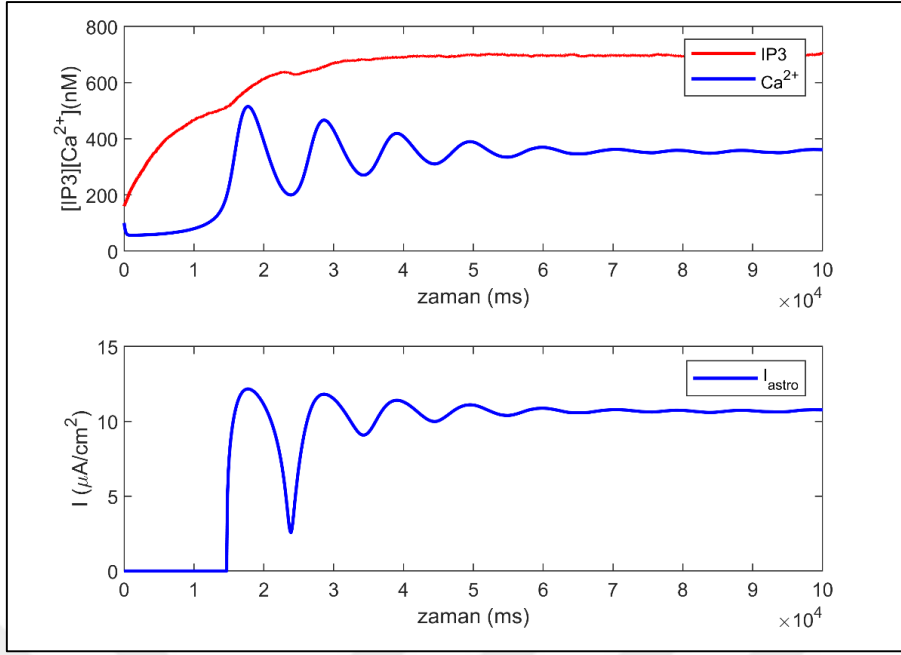


Şekil 5.17 $D = 10$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{+2}]$, $[IP3]$ konsantrasyonunu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$ ve $r_{IP3} = 0,6 \mu M / s$).

Gürültü yoğunluğu $D = 100$ için, $[Ca^{2+}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve oluşan I_{astro} değişimlerine bakıldığında; Şekil 5.18'de görüldüğü gibi, $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$ 'de üst panelde görülen $[Ca^{2+}]$, $[IP3]$ konsantrasyonları yeterli seviyeye ulaşamadığı için altta astrosit tarafından üretilen geri besleme akımı (I_{astro}) yoktur. Bu nedenle, $r_{IP3} < 0,4 \mu M / s$ olduğunda, astrosit H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerinde çok az veya hiç etki yapmamaktadır. Şekil 5.19'da görüldüğü gibi ($r_{IP3} = 0,5 \mu M / s$) $r_{IP3} > 0,4 \mu M / s$ olduğunda, geri besleme akımı üreten kalsiyum dalgalarını başlatan yeterli $IP3$, astrositin hücre içi boşluğunda birikmektedir.

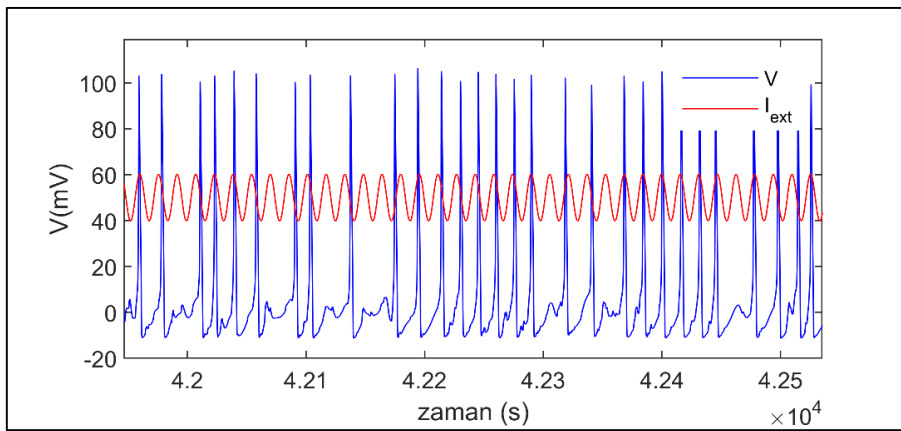


Şekil 5.18 $D = 100$ için, $IP3$ üretim hızına bağlı olarak atrositteki değişen $[Ca^{2+}]$, $[IP3]$ konsantrasyonu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $r_{IP3} = 0,2 \mu M / s$).



Şekil 5.19 $D = 100$ için, IP3 üretim hızına bağlı olarak atrositte değişen $[Ca^{2+}]$, $[IP3]$ konsantrasyonunu ve akım grafiği. ($\gamma = 0,6$, $r_{IP3} = 0,5 \mu M / s$).

Bu nedenle, astrosit tarafından üretilen geri besleme akımı $\gamma = 0,6$ 'ın optimal kuplaj şiddetinde meydana geldiği en iyi zayıf sinyal sezinlemeyi, kuplaj şiddetine bağlı olarak nöronun zayıf sinyal sezinleme performansını modüle edebilir. Şekil 5.12'de $D = 100$ için olan zayıf sinyal sezinleme değerlerine bakıldığında diğerlerinden oldukça düşük olduğu görülmektedir. Anahtarlama noktasının sağında kalan $r_{IP3} = 0,5 \mu M / s$ 'deki zar potansiyeline bakacak olursak; Şekil 5.20'de, uygulanan zayıf sinyal ile nörondaki ateşlemelerin daha az sıklıkta örtüştüğü açıktır. Bu sebeple daha düşük (Q) elde edilmiştir.

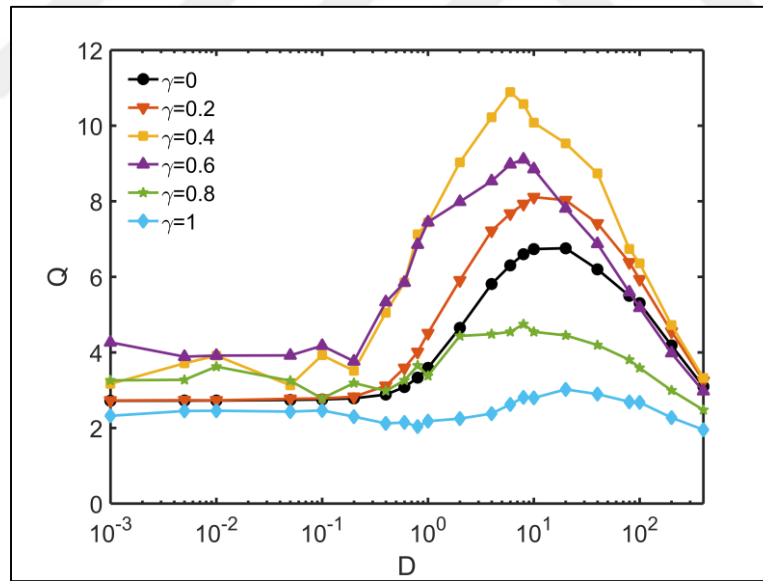


Şekil 5.20 $D = 100$ için, $r_{IP3} = 0,5 \mu M / s$ ve $\gamma = 0,6$ 'deki zar potansiyeli kırmızı eğriler zayıf periyodik sinyal I_{ext} 'i göstermektedir. Daha iyi görüntü elde etmek için zayıf sinyal I_{ext} 'in genliği on kat büyütülmüş ve dikey ölçekte 50'ye kaydırılmıştır.

5.2 ASTROSİTİN STOKASTİK DURUMU

5.2.1 Kalsiyum Kanal Sayısının (N) Etkisi

Şimdiye kadar, astrosit içindeki kalsiyum salınımlarının deterministik bir şekilde gerçekleştiğini düşünülmüştür. Ancak, gerçekçi koşullarda astrosit, kalsiyum kanalları (veya IP3R'ler) rastgele bir şekilde açılıp kapanarak, hücre içi boşluğunda stokastik kalsiyum osilasyonlarına neden olur. Stokastik astrositin HH nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı üzerindeki etkilerini araştırmak için, kalsiyum kanallarının rastgele açılma ve kapanmasından kaynaklanan gürültü Denklem 3.21'de sıfır ortalamalı Gauss beyaz gürültüsü $\zeta_q(t)$ olarak Li-Rinzel modeline eklenmiştir. Şekil 5.21'de, modele uygulanan dış gürültü sinyali haricinde stokastik etki yapan sabit kalsiyum kanalı gürültü yoğunluğunda ($N = 10$) nörondaki zayıf sinyal sezinleme performansı elde edilmiştir. Şekil 5.1 ile kıyaslandığında, kalsiyum kanalı gürültüsü nöronun zayıf sinyal sezinleme performansını önemli ölçüde azaltmıştır (yarı

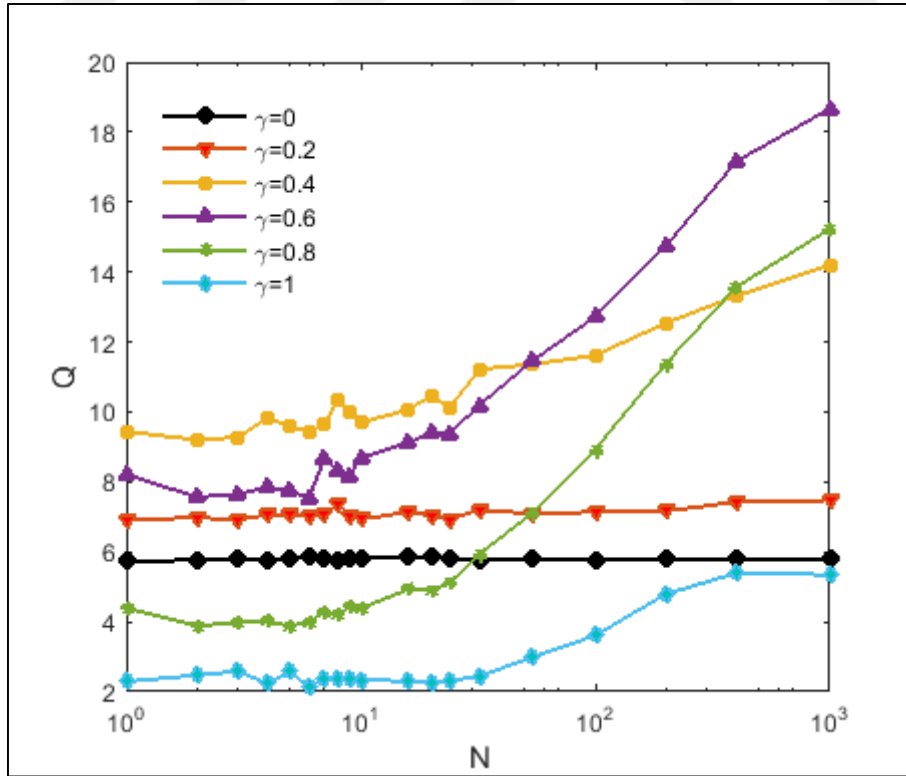


Şekil 5.21 Kalsiyum kanal gürültüsü varlığında D 'ye bağlı olarak Q değişimi. ($N = 10$, $\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{IP3} = 1 \text{ } \mu\text{M / s}$).

yarıya kadar). Ayrıca en iyi zayıf sinyal iyi sezinleme performansı için optimal kuplaj şiddeti azalarak $\gamma = 0,4$ 'e inmiştir ve en uygun gürültü şiddeti, $D = 6$ 'ya doğru kaymıştır. Kuplaj şiddeti $\gamma = 0,8$ ve 1 için astrositsiz durumdan daha düşük zayıf sinyal sezinleme performansı görülmüştür. Bu durumda dikkat çeken bir nokta, kalsiyum kanal gürültüsünün etkisi ile kuplaj

şiddeti $\gamma = 0,8$ için zayıf sinyal sezinleme performansı Şekil 5.1'deki durumundan astrositsiz H-H nöronun da altına inmiştir.

Şekil 5.22'de, H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansınının değişimi, en uygun gürültü şiddetinde ($D = 4$), N ile ölçeklenen kalsiyum kanal gürültüsüne bağlı olarak gösterilmiştir. N ile ölçeklenen kalsiyum kanal gürültü yoğunluğundan bağımsız olarak, astrositin uygun kuplaj şiddeti ($0,2 < \gamma < 0,8$) ile astrositsiz nöronla karşılaştırıldığında HH nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansının arttırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, Kalsiyum kanal sayısının (N) artması ile zayıf sinyal sezinleme performansı deterministik astrosit durumuna yaklaşmaktadır (Şekil 5.1). İlginç bir şekilde, $N < 50$ iken en iyi zayıf sinyal sezinleme kabiliyeti, kuplaj şiddeti $\gamma = 0,4$ için gerçekleşirken, diğer durumlarda $\gamma = 0,6$ için gerçekleşmektedir. Ek olarak, $\gamma = 0,8$ 'de Q 'nun N üzerinde kritik bir bağımlılığı vardır. $\gamma = 0,8$ ve $N < 32$ olduğunda, astrositli H-H nöron, astrositsiz nöronunkinden daha düşük bir sinyal sezinleme performansı sergilemektedir. Diğer taraftan, büyük kuplaj şiddetinde ($\gamma = 1$), nöronun zayıf sinyal sezinleme performansı astrositsiz nöronunkinden daha düşüktür. Literatürde yüksek kuplaj şiddetinin, astroitlerin bazı patolojik durumlarda nöronlar üzerinde

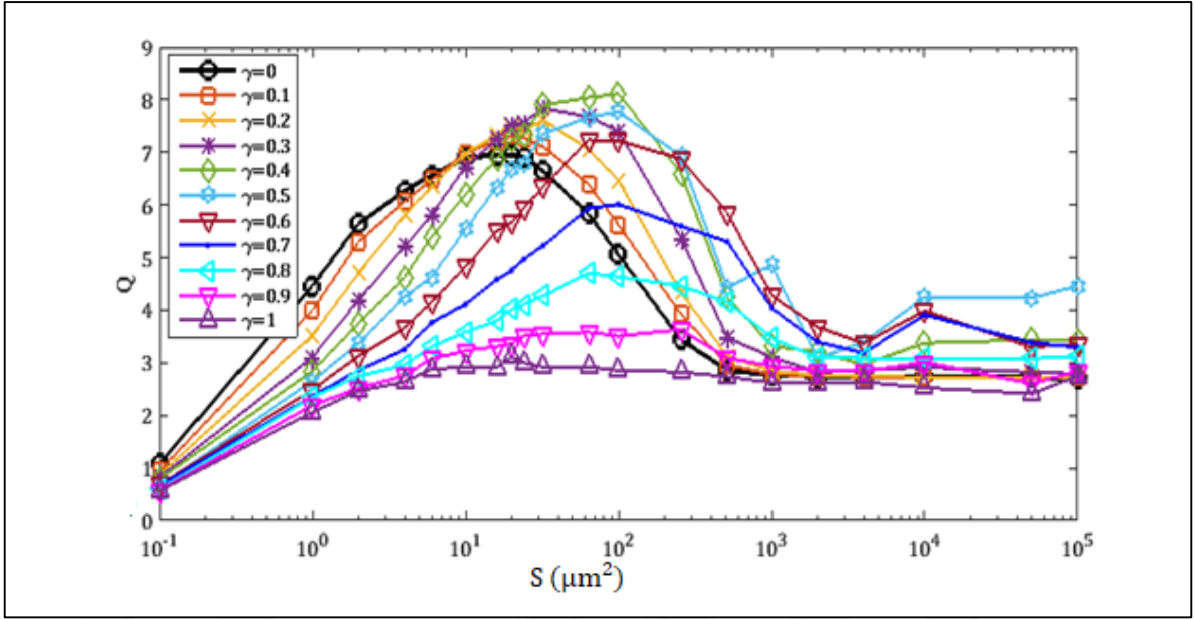


Şekil 5.22 Sabit gürültü yoğunluğunda Kalsiyum kanal sayısına bağlı olarak Q değişimi. ($D = 4$, $\tau_{IP3} = 0,14 \text{ s}^{-1}$, $r_{IP3} = 1 \mu\text{M} / \text{s}$).

aşırı uyarmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (Tang F 2002, Ulaş 2000). H - H nöronunun düşük zayıf sinyal sezinleme performansı sergilemesinin nedeni, aşırı aktif astrositin yüksek frekanslı nöral ateşlemeye neden olan çok fazla kalsiyum üretmesidir. Bu nedenle nörona uygulanan zayıf sinyal, yüksek bağlantı kuvveti değerlerinde optimum çalışma koşullarından sapan astrositin aşırı çalışması nedeniyle tespit edilmez.

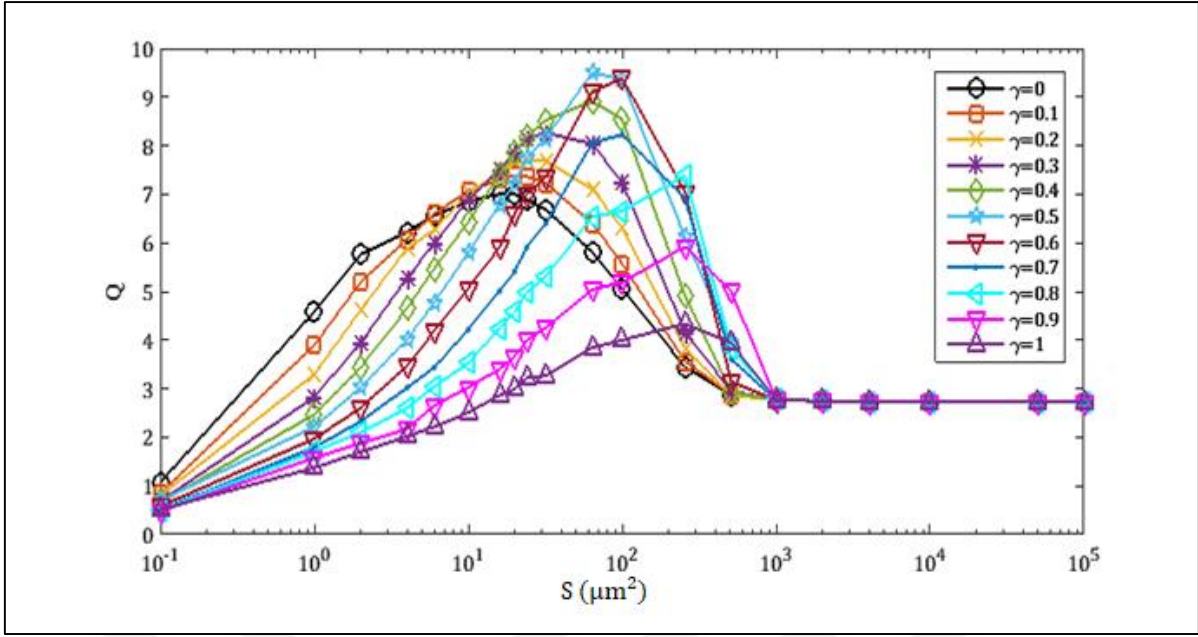
5.3. NÖRON VE ASTROSİTTE KANAL GÜRÜLTÜSÜ

H - H Nöronunda iyon kanallarının rastgele açılıp kapanmasıyla oluşan stokastik etki ile birlikte astrositteki kalsiyum kanallarının rastgele açılıp kapanması ile oluşan stokastik etki hesaba katılarak nöron için; farklı hücre zar alanı, astrosit için; farklı kalsiyum kanal sayısı durumlarında zayıf sinyal sezinleme performansları araştırılmıştır. Şekil 5.23’de astrositte stokastik etkiye sebep olan kalsiyum kanal sayısını sabit $N = 20$ olarak H-H nöronun hücre zar alanının $[S = 10^{-1} - 10^5 \mu\text{m}^2]$ aralığında elde edilen zayıf sinyal sezinleme performansı gösterilmiştir. Nöronun hücre zar boyutunun küçük olduğu $S < 10 \mu\text{m}^2$ durumunda, yuvarlak işaretli siyah çizgi ile gösterilen astrositsiz modelin zayıf sinyal sezinlemesi, 0 - 1 aralığındaki bütün kuplaj şiddetine sahip astrositli modelden daha iyi olmuştur. Hatta kuplaj şiddeti $0,4 < \gamma < 1$ aralığında astrositsiz nörondan daha düşük Q elde edilen hücre zar alanı değeri sola doğru kaymıştır. Kuplaj şiddeti düşük olan durumlar için $10 < S < 100 \mu\text{m}^2$ aralığında Kalsiyum kanal sayısının bu değeri zayıf sinyal sezinlemeye oldukça az bir etkide bulunmuştur. Astrositin kuplaj şiddeti $\gamma = 0,4$ ’te ve $S = 100 \mu\text{m}^2$ ’de en iyi zayıf sinyal sezinleme performansı elde edilmiştir. Ancak sezinlemedeki bu artışın birkaç birimlik olduğu görülmüştür.

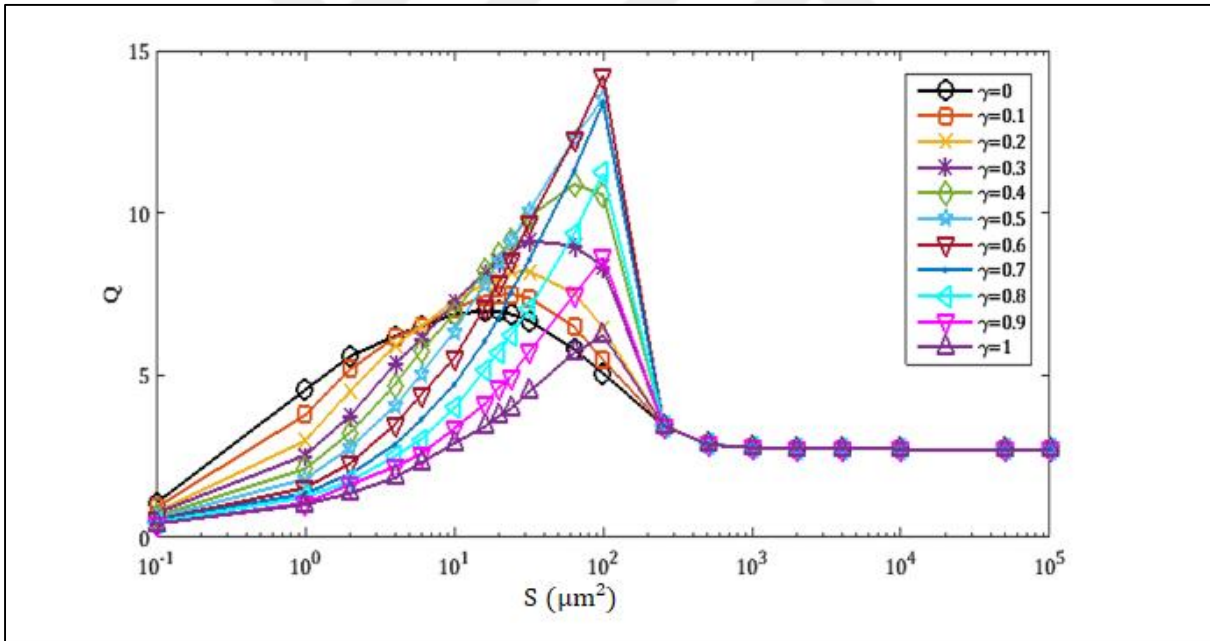


Şekil 5.23 Kalsiyum kanal sayısı $N = 20$ için hücre zar alanı (S) ve astrositin kuplaj şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) değişimi.

Astrositin kalsiyum kanal sayısı $N = 100$ olarak alındığı durum için; zayıf sinyal sezinleme performansı, $N = 20$ durumuna göre bir miktar daha yüksek olmakla birlikte en yüksek sezinleme $\gamma = 0,5$ ve $0,6$ 'da elde edilmiştir. Ancak sonuçlar sadece astrositin stokastik nöronun deterministik olduğu durum ile kıyaslanırsa; Şekil 5.22'de görüldüğü gibi kalsiyum kanal sayısı $N = 100$ ve kuplaj şiddeti $\gamma = 0,6$ 'da Q değeri 13 civarında iken nöronun da kanal gürültüsü etkisi hesaba katıldığında Şekil 5.24'de bir miktar düşüş ile 10 civarına inmiştir. $S = 1000 \mu\text{m}^2$ 'den daha büyük hücre zar alanı için ise astrositin nöron üzerinde hiç bir etkisi kalmamıştır. Nöron tamamen deterministik durumdaki halini almıştır.



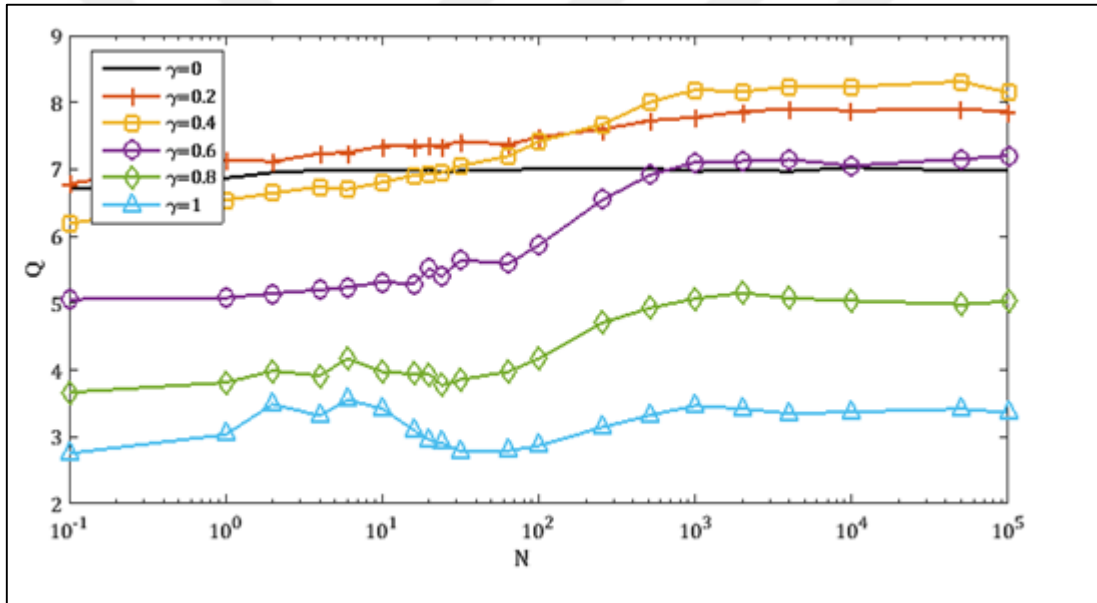
Şekil 5.24 Kalsiyum kanal sayısı $N = 100$ için hücre zar alanı (S) ve astrositin kuplaj şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) değişimi.



Şekil 5.25 Kalsiyum kanal sayısı $N = 1000$ için hücre zar alanı (S) ve astrositin kuplaj şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı (Q) değişimi.

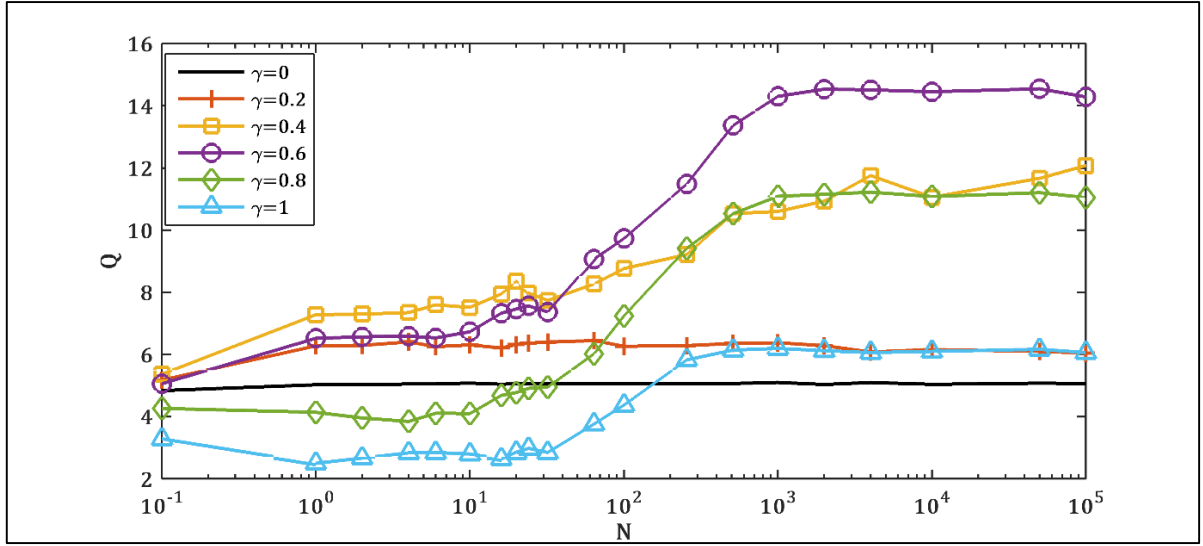
Astrositin kalsiyum kanalsayısı daha da artırılıp $N = 1000$ yapıldığında; Şekil 5.25'te elde edilen sonuçlarda hücre zar alanı $S = 100 \mu\text{m}^2$ ve kuplaj şiddeti $\gamma = 0,6$ için zayıf sinyal sezinleme performansının en iyi olduğu optimum değer elde edilmiştir. Bu değer nöronun kanal gürültüsünün hesaba katılmadığı durumdan birkaç birim düşüktür. Astrositin kalsiyum kanal

sayısı yüksek bir değer alınca $N = 1000$, astrositli nöron astrositsiz olana göre oldukça yüksek zayıf sinyal sezinleme kabiliyetine sahip olmuştur (2 katı kadar). Burada ayrıca $S = 200 \mu\text{m}^2$ 'den sonra astrositin etkisi ortadan kalkmış bütün sonuçlar deterministik duruma yakınsamıştır. Yani astrosit etkisi kalsiyum kanal sayısı 100'den 1000'e çıkınca daha küçük S değerinde ortadan kalkmıştır. Hem astrositin hemde nöronun kanal gürültüsü altında, bu sefer sabit nöron hücre zar alanı $S = 16 \mu\text{m}^2$ ve $S = 100 \mu\text{m}^2$ için elde edilen zayıf sinyal sezinleme ile kalsiyum kanal sayısı ilişkileri Şekil 5.26 ve 5.27' de verilmiştir. Şekil 5.26'da verilen $S = 16 \mu\text{m}^2$ hücre zar alanında, $N = 20$ 'den sonra kuplaj şiddeti $\gamma = 0,2, 0,4$ 'te düz siyah çizgi ile gösterilen astrositsiz durumdan çok az yüksek sezinleme gerçekleşmiştir. Sonuç olarak $S = 16 \mu\text{m}^2$ için kuplaj şiddeti $\gamma = 0,6, 0,8$ ve 1 olan astrosit bağlantısının nöronda zayıf sinyal sezinlemeyi azaltıcı bir etkisi olmuştur.



Şekil 5.26 $S = 16 \mu\text{m}^2$ hücre zar alanında, Kalsiyum kanal sayısına ve astrosit kuplaj şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı değişimi.

Şekil 5.27'de görüldüğü gibi nöronun hücre zar alanı $S = 100 \mu\text{m}^2$ için, astrosit kuplaj şiddetinin etkisiyle düz siyah çizgi ile gösterilen astrositsiz duruma göre zayıf sinyal sezinleme performansı artmıştır. Özellikle kalsiyum kanal sayısı $N = 40$ değerinden sonra astrositin zayıf sinyal sezinlemeye etkisi hızlı bir artış göstermiştir. $N = 200$ değerinden sonra ise zayıf sinyal sezinleme performansı bütün kuplaj şiddeti değerleri için astrositsiz durumdan daha fazla olduğu görülmüştür.



Şekil 5.27 $S = 100 \mu\text{m}^2$ hücre zar alanında, Kalsiyum kanal sayısına ve astrosit kuplaj şiddetine bağlı olarak zayıf sinyal sezinleme performansı değişimi.



BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yıldız şeklinde bir glial hücre olan astrositler sinir sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır. Teknolojik gelişmelerin yardımıyla astrositlerin sinir sisteminin destekleyici bileşenleri olduğu ve bilgi işlemede herhangi bir rolünün olmadığı inancı, son zamanlarda değişmiştir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, öncelikle astrositte meydana gelen $[Ca^{2+}]$ dalgalanmalarının nöronun spayk üretme aktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Astrositlerdeki mGluR'lerin uyarılma hızı ile ilişkili olan IP3 üretim hızı r_{IP3} 'ün etkisi incelendiğinde, belirli bir eşğin üzerinde olan r_{IP3} değerleri için nöronda dış uyartım kesilse bile belirli bir Ca^{2+} ve IP3 konsantrasyon değerlerine ulaşan astrositte, astrosit akımının etkisi ile nöronda spayk üretiminin devam ettiği görülmüştür.

Astrositte üretilen IP3 miktarının kontrolünü sağlayan IP3 bozulma zaman sabitinin etkisi incelendiğinde ise τ_{IP3} değeri düştükçe (hücre içinde IP3 yıkım süresi uzadıkça) daha çok IP3'ün birikerek kalsiyum dalgalanmalarını meydana getirmesiyle, nöronun dış uyartımı kesilse bile nöronun spayk üretmeye devam ettiği gözlemlenmiştir.

Buradan elde edilen sonuçlarla literatürde çokça çalışılan Epilepsi gibi hastalıklarda IP3 üretim hızı r_{IP3} ya da IP3 bozulma zaman sabiti τ_{IP3} gibi parametrelerin aşırı mGluR aktivitesine sebep olabilecekleri ve nöron herhangi bir dış uyartıma maruz kalmasa bile, spontan olarak ateşleme yapabileceği doğrulanmıştır.

Astrosit ile etkileşim halinde olan H-H nöronunun zayıf sinyal sezinleme performansı, astrositin hem deterministik hem de stokastik durumları için gürültü yoğunluğuna bağlı olarak araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarla, deterministik durumda; astrosit ve nöron arasındaki kuplaj şiddetinin, astrositteki IP3 üretim hızının, sinaptik gürültü yoğunluğunun, gürültü korelasyon süresinin, zayıf periyodik sinyalin frekansının, nöronun zayıf sinyal sezinleme performansı açısından oldukça önemli olabileceği gösterilmiştir. Gürültünün neden olduğu SR

etkisinin, astrositin yardımı ile optimal bir kuplaj şiddeti değeriyle ($\gamma = 0,6$) belirgin olarak artabileceği ortaya çıkmıştır. Ayrıca zayıf sinyalin en iyi şekilde tespit edilmesi için, optimum bir açısal frekans ($\omega = 0,4 \text{ ms}^{-1}$) tespit edilmiştir. Buna ek olarak gürültülü sinaptik akımın korelasyon zamanı ile elde edilen zayıf sinyal sezinleme performansları arasında, rezonansa benzer bir bağımlılık vardır. En iyi Q değerinin optimum kuplaj katsayısı ve gürültü yoğunluğu değerlerinde; $\tau_d = 3 \text{ ms}$ 'de tespit edilmiştir. Bu arada renkli gürültünün, beyaz Gauss gürültüsü ($\tau_d = 0$) ile karşılaştırıldığında nöronun sezinleme performansını arttırmada daha fazla etkisi olduğu ortaya konmuştur. Optimal kuplaj katsayısı ($\gamma = 0,6$) ve gürültü yoğunluğunda ($D = 4$), IP3 üretim hızı için bir eşik bulunmuştur ($r_{IP3} = 0,7$). Gürültü yoğunluğu arttıkça bulunan bu eşik değerinin daha küçük IP3 üretim hızında elde edildiği görülmüştür. ($D = 10$ için eşik $r_{IP3} = 0,4$ ve $D = 2$ için eşik $r_{IP3} = 0,9$). Bu eşik altındaki IP3 üretim hızları için, astrositli nöronun zayıf sinyal sezinleme performansı, astrositsiz nöronunki ile aynıdır. Bu eşikten daha büyük IP3 üretim hızları için, nöronun zayıf sinyal sezinleme performansı, astrositsiz nöronla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmaktadır.

Son olarak, astrosit içindeki kalsiyum kanallarının rasgele açılma ve kapanmasının etkisi ile oluşan gürültü hesaba katılarak zayıf sinyal sezinleme performansı araştırılmıştır. Bu sayede biyolojik olarak daha anlamlı bir model elde edilmiştir. Sonuçlar, en iyi sezinlemeyi sağlayan optimal kuplaj şiddetinin, N ile ölçeklendirilen kalsiyum kanalı gürültü yoğunluğuna kritik olarak bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmada astrositin kalsiyum kanalının stokastik etkisi ile birlikte nöronun kanal gürültüsünü de hesaba katarak yapılan incelemede, hücre zar alanı ile ilişkilendirilen zayıf sinyal sezinleme performansı astrositteki kalsiyum kanal sayısı $N = 20$ 'de neredeyse astrositsiz durum gibi bir sonuç vermiştir. Ancak astrositteki kanal sayısı arttırılınca $N = 100$ astrositin bütün kuplaj şiddeti değerlerinde $S = 100 - 1000 \mu\text{m}^2$ aralığında zayıf sinyal sezinleme performansı astrositsiz duruma göre az da olsa yükselmiştir. $S = 1000$ 'den sonra nöron deterministik durumuna yakınsadığı için astrositin etkisi tamamen ortadan kalkmıştır. $N = 1000$ alındığında ise nöronun hücre zar alanı $S = 100 - 200 \mu\text{m}^2$ aralığında bütün astrosit kuplaj şiddeti değerleri için astrositsiz durumdan daha yüksek sezinleme performansı göstermiştir. $S = 200 \mu\text{m}^2$ 'den sonra astrosit etkisi tamamen ortadan kalkmıştır. Astrosit etkisinin ortadan kalkma aralığının kalsiyum kanal sayısının artışı ile S düzleminde sola kaydığı görülmüştür. Nöronun hücre zar alanını sabit $S = 16 \mu\text{m}^2$ alıp değişen kalsiyum kanal sayısı ile inceleme yapıldığında sadece $\gamma = 0,2$ ve $0,4$ değerinde astrositsiz durumdan az da olsa daha fazla zayıf sinyal sezinleme performansı görülmüştür. $S = 100$

yapıldığında ise kalsiyum kanal sayısı $N > 40$ ' tan sonra zayıf sinyal sezinlemede astrositsiz durumdan çok daha yüksek performans göstermiştir.

Bu tez çalışmasında, tek bir nöron ile bir astrositin tek bir sinapsta etkileştiği şema ele alınmıştır, fakat beyinde astrositin yaklaşık 140,000 sinapsi kapsayabileceği ve bu yüzden birden fazla nöronla etkileşeceği tahmin edilmektedir (Flacke M. 2003), Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda, astrositin çeşitli topolojilere sahip karmaşık sinir ağlarında ortaya çıkan olgular üzerindeki etkilerinin araştırmaya değer olduğu görülmektedir. Sonuçlarımızın, sinirsel bilgi işlemede astrositlerin oynadığı rollerin daha iyi anlaşılması için yararlı olacağı düşünülmektedir.





KAYNAKLAR

- Abbott N J and Rönnbäck L and Hansson E** (2006) Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 7 (1): 41-53.
- Aguado F and Espinosa-Parrilla J F and Carmona M A and Soriano E** (2002) Neuronal activity regulates correlated network properties of spontaneous calcium transients in astrocytes in situ. *J. Neurosci.*, 22: 9430-9444.
- Agulhon C and Petravicz J and McMullen A B** (2008) What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology?. *Neuron*, 59 (6): 932-946.
- Allegrini P and Fronzoni L and Pirino D** (2009) The influence of the astrocyte field on neuronal dynamics and synchronization. *Journal of biological physics*, 35 (4): 413-423.
- Amiri M and Amiri M and Nazari S and Faez K** (2016) A new bio-inspired stimulator to suppress hyper-synchronized neural firing in a cortical network. *J. Theor. Biol.*, 410: 107-118.
- Amiri M and Bahrami F and Janahmadi M** (2012) Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model. *J. Theor. Biol.*, 292: 60-70.
- Amiri M and Montaseri G and Bahrami F** (2011) On the role of astrocytes in synchronization of two coupled neurons: a mathematical perspective. *Biol. Cybern.*, 105 (2): 153-166.
- Amiri M and Montaseri G and Bahrami F** (2013) A phase plane analysis of neuron-astrocyte interactions. *Neural Netw.*, 44: 157-165.
- Anderson C M and Nedergaard M** (2003) Astrocyte-mediated control of cerebral microcirculation. *Trends Neurosci*, 26 (7): 340-4.
- Araque A and Parpura V and Sanzgiri R P and Haydon P G** (1998) Glutamate-dependent astrocytemodulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons. *European Journal of Neuroscience*, 10 (6): 2129-2142.
- Araque A and Parpura V and Sanzgiri R P and Haydon P G** (1999) Tripartite synapses: glia, the unacknowledged. *Trends in Neurosci*, 22: 208-215.
- Araque A and Carmignoto G and Haydon P G and Oliet S H and Robitaille R and Volterra A** (2014) Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron*, 81: 728-739.
- Arcuino G and Lin J H C and Takano T and Liu C and Jiang L and Gao Q and Kang J and Nedergaard M** (2002) Intercellular calcium signaling mediated by point-source release of atp. *PNAS*, 99: 9840-9845.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Aronica E and Yankaya B and Jansen G and Leenstra S and Van Veelen C W and Gorter J A** (2001) Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neupathol Application Neubiol*, 27: 223-237.
- Bazargani N and Attwell D** (2016) Astrocyte calcium signaling: the third wave. *Nat. Neurosci.*, 19: 182-189.
- Bezzi G and Carmignoto L Pasti and Vesce S and Rossi D and Rizzini B L and Pozzan T and Volterra A** (1998) Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature*, 391: 281-285.
- Bezzi P and Gundersen V and Galbete J and Seifert G and Steinhauser C and Pilati E and Volterra A** (2004) Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. *Nature Neuroscience*, 7 (6): 613.
- Bordeay A and Sontheimer H** (1998) Electrophysiological properties of human astrocytic tumor cells in situ: Enigma of striking glial cells. *Journal of Neurophysiology*, 79: 2782-2793.
- Braun H A and Wissing H and Schafer K and Hirsch M C** (1994) Oscillation and noise determine signal transduction in shark multimodal sensory cells. *Nature*, 367: 270-273.
- Aronica E and Yankaya B and Jansen G and Leenstra S and Van Veelen C W and Gorter J A** (2001) Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neupathol Application Neubiol*, 27: 223-237.
- Bezrukov S M and Vodyanov I** (1995) Noise Induced Enhancement of Signal Transduction Across Voltage-Dependent Ion Channels. *Nature*, 378: 362-364.
- Bushong E A and Martone M E and Jones Y Z and Ellisman M H** (2002) Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains. *J. Neurosci.*, 22 (1): 183-192.
- Cali C and Kare K and Boges D J and Lehvaslaiho H and Magistretti P J** (2016) Detailed morphometric analysis of a glial process in the adult rat hippocampus in Program No. 509.22. *Neuroscience Meeting Planner*, 2016, San Diego CA.
- Carmignoto G and Fellin T** (2006) Glutamate release from astrocytes as a non-synaptic mechanism for neuronal synchronization in the hippocampus. *J. Physiol.*, 99: 98-102.
- Carmignoto G and Gómez-Gonzalo M** (2010) The contribution of astrocyte signalling to neurovascular coupling. *Brain Res. Rev.*, 63: 138-148.
- Chan SC and Mok SY and Danny WK and Goh SY** (2017) The role of neuron-glia interaction in the emergence of ultra-slow oscillations, *Biological Cybernetics*, 111:459–472

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Chow C C and White J A** (1996) Spontaneous Action Potentials Due To Channel Fluctuations, *Biophys J*, 71: 3013-3021.
- Clements J D** (1996) Transmitter timecourse in the synaptic cleft: its role in synaptic function. *Trends in Neuroscience*, 19: 163-171.
- Collins J J and Imho T T and Grigg P** (1996) Noise enhanced information transmission in rat SA1 cutaneous mechanoreceptors via aperiodic stochastic resonance. *Journal of Neurophysiology* 76 (1): 642-645.
- Corell M** (2011) Neuron-glia Interaction in the Developing Peripheral Nervous System. PhD Thesis, Uppsala University, Faculty of Medicine, Department of Neuroscience, Uppsala, 48 pp.
- Cornell-Bell A H and Finkbeiner S and Cooper M S and Smith S J** (1990) Glu-tamate induces calcium waves in cultured astrocytes: Long range glial signaling. *Science*, 247: 470-473.
- Dani J W and Chernjavsky A and Smith S** (1992) Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. *Neuron*, 8: 429-440.
- DeFelice L J and Isaac A** (1993) Chaotic States In a Random World: Relationship Between the Nonlinear Differential Equations of Excitability and the Stochastic Properties of Ion Channels, *J. STAT. PHYS.*, 70: 339-354.
- De Pitta M and Volman V and Berry H and Ben-Jacob E** (2011) A tale of two stories: astrocyte regulation of synaptic depression and facilitation. *PLoS Computational Biology*, 7 (12): 1-18.
- De Young G W and Keizer J** (1992) A single-pool inositol 1, 4, 5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in Ca^{2+} concentration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(20): 9895-9899.
- Di Garbo A and Barbi M and Chillemi S and Alloisio S and Nobile M** (2007) Calcium signalling in astrocytes and modulation of neural activity. *Biosystems*, 89: 74-83.
- DiNuzzo M and Gili T and Maraviglia B and Giove F** (2011) Modeling the contribution of neuron-astrocyte cross talk to slow blood oxygenation level-dependent signal oscillations. *J. Neurophysiol.*, 106: 3010-3018.
- Douglass J K and Wilkens L and Pantazelou E and Moss F** (1993) Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, 365 (6444): 337-340.
- Ermentrout G B and Terman D H** (2010) *Mathematical foundations of neuroscience*, 35, ISBN 978-0-387-87708-2, Springer, e-book, 422 pp.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Faideau M and Kim J and Cormier K and Gilmore R and Welch M and Auregan G and Dufour N and Guillermier M and Brouillet E and Hantraye P** (2010) In vivo expression of polyglutamine-expanded huntingtin by mouse striatal astrocytes impairs glutamate transport: a correlation with Huntington's disease subjects. *Human Molecular Genetics*, 19 (15): 3053-3067.
- Falcke M** (2003) On the role of stochastic channel behavior in intracellular Ca²⁺ dynamics. *Biophysical journal*, 84 (1): 42-56.
- Fellin T and Haydon P G** (2005) Do astrocytes contribute to excitation underlying seizures?. *Trends Mol. Med.*, 11: 530-533.
- Fellin T and Pascual O and and Haydon P G** (2006) Astrocytes coordinate synaptic networks: balanced excitation and inhibition. *Physiology*, 21: 208-215.
- Fields R D and Stevens-Graham B** (2002) New insights into neuron-glia communication. *Science*, 298: 556-562.
- FitzHugh R** (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1: 445-466.
- Fox F R and Lu Y** (1994) Emergent Collective Behaviour in Globally Coupled Independently Stochastic Ion Channels, *PHY. REV. E*, 49 (4): 3421-3431.
- Guo S and Tang J and Ma J and Wang C** (2017) Autaptic modulation of electrical activity in a network of neuron-coupled astrocyte. *Complexity*, 2017:1-13.
- Guo D and Li C** (2011) Signal propagation in feedforward neuronal networks with unreliable synapses. *Journal of Computational Neuroscience* 30 (3): 567-587.
- Guo D** (2011) Inhibition of rhythmic spiking by colored noise in neural systems. *Cognitive neurodynamics*, 5 (3): 293-300.
- Halassa M M and Fellin T and Haydon P G** (2007) The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease. *Trends Mol. Med.* 13: 54-63.
- Halliday G M and Stevens C H** (2011) Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26 (1): 6-17.
- Haydon P G** (2001) Glia: Listening and talking to the synapse. *Nature Reviews Neuroscience*, 2: 186-193.
- Henneberger C and Papouin T and Oliet S H R and and Rusakov D A** (2010) Longterm potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature*, 463: 232-236.
- Hille B** (1992) *Ionic channels of excitable membranes*, Sinauer Press, Massachusetts, 607 pp.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hodgkin A and Huxley A A** (1952) Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117: 500-544.
- Hooper S L** (1998) Transduction of temporal patterns by single neurons. *Nat. Neurosci.*, 1: 720-726.
- Holmes W** (1995) Modeling the effect of glutamate diffusion and uptake on nmda and non-nmda receptor saturation. *Biophysical Journal*, 69: 1734-1747.
- Hubbard J A and Szu J I and Yonan J M and Binder D K** (2016) Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp. Neurol.*, 283: 85-96.
- Huber M T and Krieg J C and Dewald M and Voigt K and Braun H A** (1998) Stimulus sensitivity and neuromodulatory properties of noisy intrinsic neuronal oscillators. *BioSystems*, 48 (1-3): 95-104.
- Izhikevich E** (2007) *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, London, 435 pp.
- Kandel E R and Schwartz J H and Jessell T M** (2000) *Principles of Neural Science*, 4th edition, ISBN: 978-0838577011, McGraw-Hill Medical, e-book, 1414 pp.
- Kang J and Jiang L and Goldman S A and Nedergaard M** (1998) Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. *Nature Neurosci*, 1: 683-692.
- Khakh B S and Sofroniew M V** (2015) Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits. *Nat. Neurosci*, 18: 942-952.
- Lecar H and Nossal R** (1998) Theory of Threshold Fluctuations in Nerves: Relationships Between Electrical Noise and Fluctuations in Axon Firing, *Biophys. Journal*, 11 (4): 1048-1067.
- Li Y and Rinzel J** (1994) Equations for InsP₃ receptor-mediated [Ca²⁺]_i oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism. *Journal of Theoretical Biology*, 166 (4): 461-473.
- Li J and Tang J and Ma J and Du M and Wang R and Wu Y** (2016) Dynamic transition of neuronal firing induced by abnormal astrocytic glutamate oscillation. *Scientific Reports*, 6: 1-10.
- Li J and Du M and Wang R and Lei J and Wu Y** (2016) Astrocytic gliotransmitter: Diffusion dynamics and induction of information processing on tripartite synapses. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 26 (8): 1-10.
- Liu Q S and Xu Q and Arcuino G and Kang J and Nedergaard M** (2004) Astrocyte-mediated activation of neuronal kainate receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101: 3172-3177.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Liu Y and Li C** (2013) Firing rate propagation through neuronal-astrocytic network. *IEEE transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 24 (5): 789-799.
- Liang X and Zhao L and Liu Z** (2011) Phase-noise-induced resonance in a single neuronal system. *Physical Review E*, 84 (3): 031916.
- Liang X and Liu Z** (2016) Effect of initial phase diversity on signal detection in excitable systems. *Science China Technological Sciences*, 59 (3): 376-386.
- Liu Y and Xu X** (2014) Stochastic and Coherence Resonance in a Dressed Neuron Model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 24 (4): 1-15
- Ma S and Kwon H J and Huang Z** (2012) A functional requirement for astroglia in promoting blood vessel development in the early postnatal brain. *PLoS ONE*, 7 (10): 1-15.
- Ma J and Tang J** (2017) A review for dynamics in neuron and neuronal network. *Nonlinear Dynamics*, 89 (3): 1569-1578.
- Marchant J S and Parker I** (2001) Role of elementary Ca²⁺ puls in generating repetitive Ca²⁺ oscillations. *The EMBO Journal*, 20 (1-2): 65-76.
- Matyash V and Kettenmann H** (2010) Heterogeneity in astrocyte morphology and physiology. *Brain Res Rev*, 63(1-2): 2-10.
- Mino H and Rubinstein T and White J A** (2002) Comparison of Algorithms of Action Potentials with Stochastic Sodium Channels, *Ann. Bio. Eng.*, 30: 578-587.
- Morris C and Lecar H** (1981) Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.*, 35: 193-213.
- Nadkarni S and Jung P** (2003) Spontaneous oscillations of dressed neurons: a new mechanism for epilepsy?. *Physical Review Letters*, 91 (26): 268101.
- Nadkarni S and Jung P** (2004) Dressed neurons: modeling neural-glia interactions. *Physical Biology*, 1 (1): 35.
- Nadkarni S and Jung P** (2005) Synaptic inhibition and pathologic hyperexcitability through enhanced neuron-astrocyte interaction: a modeling study. *J. Integr. Neurosci.*, 4: 207-226.
- Nadkarni S and Jung P** (2007) Modeling synaptic transmission of the tripartite synapse. *Phys. Biol.*, 4: 1-9.
- Nadkarni S Jung P and Levine H** (2008) Astrocytes optimize the synaptic transmission of information. *PLoS Comput. Biol.*, 4 (5): 1-11.
- Nedergaard M and Ransom B and Goldman S A** (2003) New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci*, 26 (10): 523-530.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Neiman A and Saporin P I and Stone L** (1997) Coherence resonance at noisy precursors of bifurcations in nonlinear dynamical systems. *Phys. Rev. E*, 56: 270-273.
- Nimmerjahn A** (2009) Astrocytes going live: advances and challenges. *J. Physiol.*, 587: 1639-1647.
- Oberheim N A and Takano T and Han X and He W and Lin J H C and Wang F** (2009) Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J. Neurosci.*, 29: 3276-3287.
- Olude M A and Mustapha O A and Aderounmu O A and Olopade J O and Ihunwo A O** (2015) Astrocyte morphology, heterogeneity, and density in the developing African giant rat (*Cricetomys gambianus*). *Front. Neuroanat.*, 9: 67.
- Özer M and Graham L J** (2008) Impact of network activity on noise delayed spiking for a Hodgkin–Huxley model. *Eur. Phys. J. B*, 61: 499-503.
- Pankratova E V and Polovinkin A V and Mosekilde E** (2005) Resonant activation in a stochastic Hodgkin-Huxley model: Interplay between noise and suprathreshold driving effects, *Eur. Phys. J. B*, 45: 391-397.
- Parpura V and Basarsky T A and Liu F and Jeftinija K and Jeftinija S and Haydon P G** (1994) Glutamate mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature*, 369: 744-747.
- Parpura V and Haydon P** (2000) Physiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons. *PNAS*, 97: 8629-8634.
- Parri H R and Gould T M and Crunelli V** (2001) Spontaneous astrocytic Ca²⁺ oscillations in situ drive NMDAR-mediated neuronal excitation. *Nat. Neurosci.*, 4: 803-812.
- Pasti L and Volterra A and Pozzan T and Carmignoto G** (1997) Intracellular calcium oscillations in astrocytes: a highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes in situ. *J Neurosci*, 17: 7817-7830.
- Perea G and Navarrete M and Araque A** (2009) Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends in Neurosciences*, 32 (8): 421-431.
- Pinsky P F and Rinzel J** (1994) Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons. *J. Comput. Neurosci.*, 1: 39-60.
- Porter J T and McCarthy K D** (1996) Hippocampal astrocytes in situ respond to glutamate released from synaptic terminals. *The Journal of Neuroscience*, 16: 5073-5081.
- Poskanzer K E and Yuste R** (2016) Astrocytes regulate cortical state switching in vivo. *PNAS*, 113 (19): E2675–E2684.
- Postnov D E and Han S K and Yim T G and Sosnovtseva O V** (1999) Experimental observation of coherence resonance in cascaded excitable systems. *Phys. Rev. E*, 59: 3791.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Postnov D E and Koreshkov R N and Brazhe N A and Brazhe A R and Sosnovtseva O V** (2009) Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron–astrocyte networks. *J. Biol. Phys.*, 35: 425-445.
- Postnov D E and Ryazanova L S and Sosnovtseva O V** (2007) Functional modeling of neural-glia interaction. *BioSystems*, 89: 84-91.
- Press W H and Teukolsky S A and Vetterling W T and Flannery B P** (1995) *Numerical Recipes in C*, Second edition, Cambridge Univ. Press, Cambridge 965 pp.
- Raghavan M** (2013) First-spike-latency codes: Significance, relation to neuronal network structure and application to physiological recordings, *Phd Thesis*, Indian Institute of Science, Electrical Communication Engineering, Bangalore, 141 pp.
- Rinzel J and Nelson M** (1998) Chapter 4 The Hodgkin-Huxley Model. *The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the General Neural Simulation System*, 978-0-387-94938-3, Springer-Verlag, New York, 22-49.
- Rossi D and Volterra A** (2009) Astrocytic dysfunction: insights on the role in neurodegeneration. *Brain Research Bulletin*, 80 (45): 224-232.
- Rubinstein J T** (1995) Threshold Fluctuations in an N Sodium Channel Model of the Node of Ranvier, *Biophys. J.*, 68: 779-785.
- Russell P** (1984) *The Brain Book*, 1st edition, ISBN: 9780525481263, Penguin (Non-Classics), e-book, 387 pp.
- Schmid G and Goychuk I and Hanggi P** (2004) Effect of channel block on the spiking activity of excitable membranes in a stochastic Hodgkin-Huxley model. *Physical Biology*, 1 (1-2): 61-66.
- Sigworth F J** (1980) The Variance of Sodium Current Fluctuations at the Node of Ranvier, *Physiol.*, 307: 97-129.
- Schneidman E and Freedman B and Segev I** (1998) Ion Channel Stochasticity May Be Critical in Determining the Reliability and Precision of Spike Timing, *Neurosci. Comp.*, 10: 1679-1703.
- Sibille J and Pannasch U and Rouach N** (2014) Astroglial potassium clearance contributes to short-term plasticity of synaptically evoked currents at the tripartite synapse. *J. Physiol.*, 592: 87-102.
- Shuai J W and Jung P** (2002) Optimal intracellular calcium signaling. *Physical review letters*, 88 (6): 1-4.
- Sneyd J and Keener J** (1998) Calcium Dynamics. *Mathematical Physiology*. 8, ISBN: 978-0387-98381-3, Springer, New York, 160-187.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Stacey W C and Durand D M** (2000) Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons. *Journal of Neurophysiology*, 83 (3): 1394-1402.
- Suzuki A and Stern S A and Bozdagi O and Huntley G W and Walker R H and Magistretti P J** (2011) Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144: 810-823.
- Szücs A and Elson R C and Rabinovich M I and Abarbanel H D I and Selverston A I** (2001) Nonlinear behavior of sinusoidally force pyloric pacemaker neurons. *J. Neurophysiol.*, 85: 1623-1638.
- Tang F and Lee W and Yeo T T** (2002) Expression of the group I metabotropic glutamate receptor in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurocytology* 30 (5): 403-411.
- Tang J and Luo J and Ma J** (2014) Information transmission in a neuron-astrocyte coupled model. *PLoS One*, 9 (1): 1-11.
- Tang J and Zhang J and Ma J and Zhang G And Yang X** (2017) Astrocyte calcium wave induces seizure-like behavior in neuron network. *Science China Technological Sciences*, 60 (7): 1011-1018.
- Tewari S and Majumdar K** (2012) A mathematical model for astrocytes mediated LTP at single hippocampal synapses. *J. Comput. Neurosci.*, 33: 341-370.
- Tewari S and Parpura V** (2013) A possible role of astrocytes in contextual memory retrieval: an analysis obtained using a quantitative framework. *Front. Comput. Neurosci.*, 7 (145): 1-7.
- Tian G and Azmi H and Takano T and Xu Q and Peng W and Lin J and Oberheim N and Lou N and Wang X and Zielke H R and Kang J and Nedergaard M** (2005) An astrocytic basis of epilepsy. *Nat. Med.*, 11(9): 973-81.
- Traub R D and Wong R K and Miles R and Michelson H** (1991) A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J. Neurophysiol.*, 66: 635-650.
- Tuckwell H C and Jost J and Gutkin B S** (2009) Inhibition and modulation of rhythmic neuronal spiking by noise. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.*, 80 (3): 1-8.
- Ulas J and Satou T and Ivins K J and Kesslak J P and Cotman C W and Balazs R** (2000) Expression of metabotropic glutamate receptor 5 is increased in astrocytes after kainate-induced epileptic seizures. *Glia*, 30 (4): 352-361.
- URL-1** < <https://faculty.washington.edu/chudler.ap/html> >, Ziyaret tarihi: 02.02.2019.
- URL-2**< <https://greenspine.ca/astrocyte> >, Ziyaret tarihi: 02.02.2019.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Uzun R and Özer M** (2013) Impact of the variations in the temperature on the first spike latency of a Hodgkin-Huxley neuron model. *Karaelmas Science and Engineering Journal*, 3: 26-29.
- Uzuntarla M and Cressman J R and Özer M and Barreto E** (2013) Dynamic Structure underlying inverse Stochastic Resonance and its implication, *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.*, 88 (4): 1-7.
- Valenza G and Pioggia G and Armato A and Ferro M and Scilingo E P and De Rossi D** (2011) A neuron-astrocyte transistor-like model for neuromorphic dressed neurons. *Neural Netw.*, 24: 679-685.
- Vincent A J and Gasperini R and Foa L and Small D H** (2010) Astrocytes in Alzheimer's disease: emerging roles in calcium dysregulation and synaptic plasticity. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22 (3): 699-714.
- Vo Chao T And Rickmann M and Wolff J R** (2002) The synapse-astrocyte boundary: an anatomical basis for an integrative role of glia in synaptic transmission. *Tripartite synapse: glia in synaptic transmission*, In A. Volterra, P J M and P G Haydon (Ed.), 1st edition, Oxford University Press, Oxford, UK, 3-23.
- Volkov E and Ullner E and Zaikin A A and Kurths J** (2003) Oscillatory amplification of stochastic resonance in excitable systems. *Physical Review E*, 68 (2): 1-7.
- Volman V and Ben-Jacob E and Levine H** (2007) The astrocyte as a gatekeeper of synaptic information transfer. *Neural Computation*, 19 (2): 303-326.
- Volterra A and Liaudet N and Savtchouk I** (2014) Astrocyte Ca²⁺ signalling: an unexpected complexity. *Nat. Rev. Neurosci.*, 15: 327-335.
- Wallach G and Lallouette J and Herzog N and De Pitta M and Jacob E B and Berry H and Hanein Y** (2014) Glutamate mediated astrocytic filtering of neuronal activity. *PLoS Computational Biology*, 10 (12): 1-19.
- Wang S S and Alousi A A and Thompson S H** (1995) The lifetime of inositol 1, 4, 5-trisphosphate in single cells. *The Journal of General Physiology*, 102 (1): 149-171.
- Wang W and Wang Y and Wang Z D** (1998) Firing and signal transduction associated with an intrinsic oscillation in neuronal systems. *Phys. Rev. E*, 57 (3): 2527-2530.
- Wang X and Takano T and Nedergaard M** (2009) Astrocytic calcium signaling: mechanism and implications for functional brain imaging. *Methods Mol Biol.*, 489: 93-109.
- Wang C and Guo S and Xu Y and Ma J and Tang J and Alzahrani F and Hobiny A** (2017) Formation of autapse connected to neuron and its biological function. *Complexity*, 2017:1-9.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Wang Y and Ma J and Xu Y and Wu F and Zhou P** (2017) The electrical activity of neurons subject to electromagnetic induction and Gaussian white noise. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 27 (2): 1750030.
- Webster H D and Aström K E** (2009) Gliogenesis: historical perspectives, 1839-1985. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 202: 1-109.
- Wu F and Wang C and Jin W and Ma J** (2017) Dynamical responses in a new neuron model subjected to electromagnetic induction and phase noise. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 469: 81-88.
- Yao C and Ma J and Li C and He Z** (2016) The effect of process delay on dynamical behaviors in a self-feedback nonlinear oscillator. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 39: 99-107.
- Yao Y and Ma J** (2018) Weak periodic signal detection by sine-Wiener-noise-induced resonance in the FitzHugh-Nagumo neuron. *Cognitive Neurodynamics*, 12 (3): 343-349.
- Yılmaz E** (2012) Biyolojik Nöronlardan Oluşmuş Ölçeksiz Ağın Dinamiklerinin Araştırılması. *Doktora Tezi*, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı, Zonguldak, 109 s.
- Yılmaz E and Ozer M** (2015) Delayed feedback and detection of weak periodic signals in a stochastic Hodgkin-Huxley neuron. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 421: 455-462.
- Yu Y and Wang W and Wang J and Liu F** (2001a) Resonance-enhanced signal detection and transduction in the Hodgkin-Huxley neuronal systems. *Physical Review E*, 63 (2): 1-12.
- Yu Y and Liu F and Wang W** (2001b) Frequency sensitivity in Hodgkin-Huxley systems. *Biological Cybernetics*, 84 (3): 227-235.



ÖZGEÇMİŞ

Yasemin ERKAN 15.01.1982 yılında Isparta'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Isparta'da tamamladı. 2000 yılında Isparta Anadolu Lisesinden mezun oldu. 2004'te Niğde Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliğinde lisans eğitimini 2011'de, yine aynı üniversitede yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2009-2011 yılları arasında Niğde Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümünde araştırma görevlisi olarak görev yaptı. Doktora eğitimini Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği bölümünde sürdürmekte olup, 2013 yılından itibaren Bartın Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk annesidir.

ADRES BİLGİLERİ:

Adres: Bartın Üniversitesi Kutlubey Yazıcılar Kampüsü Mühendislik Fakültesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü.

Tel: (+90) 378 501 10 00 / 1711

E-posta: yerkan@bartin.edu.tr